

**GAMBARAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM PADA PENDERITA  
ENDOMETRIOSIS ( STUDI PERBEDAAN EKSPRESI IGF-1 DAN LEPTIN PADA  
PENDERITA ENDOMETRIOSIS DAN NORMAL )**

**TESIS**

**Disusun Untuk Memenuhi sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister  
Program Studi Kedokteran Biomedik  
Minat Ilmu Biomedik**



Oleh :

**dr. Kautsar Heridho**

**NIM : S 501202030**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA**

**2017**

## HALAMAN PENGESAHAN

### GAMBARAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS ( STUDI PERBEDAAN EKSPRESI IGF-1 DAN LEPTIN PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DAN NORMAL )

#### TESIS

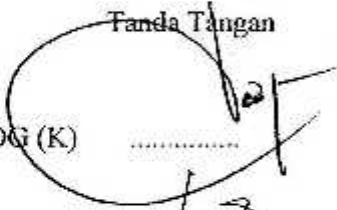
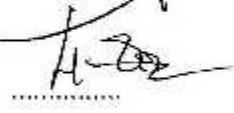
oleh :

dr. Kautsar Heridho

S 581108014

Telah disetujui oleh tim pembimbing

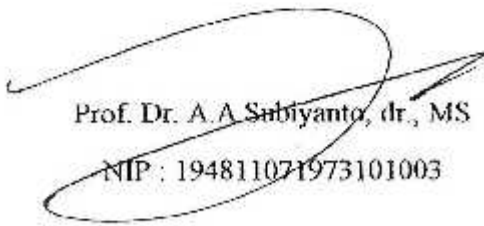
Dewan Pembimbing

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr. KRMT. Tedjo D.O., dr., SpOG (K) NIP. 194601201973031001		2017
Pembimbing II	Dr. Uki Retno Budihastuti, dr., SpOG (K) NIP. 196909272015032001		2017

Mengetahui

Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Program Pasca Sarjana

Universitas Sebelas Maret Surakarta

  
Prof. Dr. A.A. Subiyanto, dr., MS

NIP : 194811071973101003

## LEMBAR PENGESAHAN

### GAMBARAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS ( STUDI PERBEDAAN EKSPRESI IGF-1 DAN LEPTIN PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DAN NORMAL )

#### TESIS


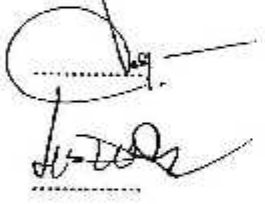
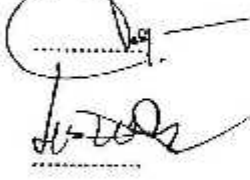
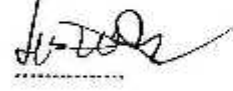
oleh :

Kautsar Heridho

S 581108014

Telah disetujui oleh tim pembimbing

Dewan Pembimbing

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	Prof. Dr. A.A.Subiyanto, dr., MS NIP : 194811071973101003		2017
Sekretaris	Dr. Soetrisno, dr., SpOG (K) NIP. 195303311982021003		2017
Anggota I	Prof. Dr. KRMT. Tedjo D.O, dr., SpOG (K) NIP. 194601201973031001		2017
Anggota II	Dr. Uki Retno B, dr., SpOG (K) NIP. 196909272015032001		2017

Telah dipertahankan di depan penguji dan dinyatakan telah memenuhi syarat pada tanggal 16 Januari 2017

Ketua Program Studi

Magister Kedokteran Keluarga

Direktur Program Pascasarjana UNS

Prof.Dr.M.Furqon Hidayatullah, M.Pd

NIP : 196007271987021001

Prof. Dr. A.A.Subiyanto, dr., MS

NIP : 194811071973101003

## PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Penyusun menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul **“GAMBARAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS (STUDI PERBEDAAN EKSPRESI *INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1)* DAN *LEPTIN* PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DAN NORMAL)**” merupakan karya penyusun sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seizin dan menyertakan tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya satu semester sejak pengesahan tesis penyusun tidak melakukan publikasi dari sebagian atau keseluruhan tesis ini, maka Prodi Magister Kedokteran Keluarga UNS berhak mempublikasikannya pada jurnal ilmiah yang diterbitkan oleh Prodi Magister Kedokteran Keluarga PPs-UNS. Apabila penyusun melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka penyusun bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 5 Januari 2017

  
  
Kautsar Heridho

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan YME atas segala berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas penulisan tesis yang berjudul GAMBARAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS (STUDI PERBEDAAN EKSPRESI *INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1)* DAN *LEPTIN* PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DAN NORMAL)

Tesis ini penulis susun untuk memenuhi salah satu persyaratan akhir menempuh pendidikan dokter spesialis Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (UNS).

Kelancaran penulisan tesis ini tidak lepas dari bimbing, arahan, petunjuk, kerjasama, dan doa dari berbagai pihak, baik mulai tahap persiapan, penyusunan hingga terselesaikannya tesis ini. Penulis dalam kesempatan ini menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Ravik Karsidi, Drs. MS**, selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. **Prof. Dr. Hartono dr.,M.Si.** , sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta
3. **Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd**, selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. **Endang Agustinar,dr., M.Kes**, sebagai direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta
5. **Prof. Dr. Tedjo Danudjo Oepomo, dr., SpOG (K)**, selaku Guru besar program studi Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, dan selaku pembimbing I penelitian ini. Penulis haturkan terima kasih dan rasa hormat yang setinggi-tingginya kepada beliau atas waktu yang diluangkan untuk memberikan bimbingan, kritik, dan sarannya selama ini. Penulis juga haturkan terima kasih yang setinggi-tingginya atas ilmu dan pengetahuan yang telah beliau berikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.
6. **Dr. Uki Retno Budihastuti, dr., Sp.OG (K)**, selaku Pembimbing II penelitian ini, dan selaku staf pengajar bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Terima kasih penulis ucapkan atas segala bimbingan, ilmu,

petunjuk dan waktu yang telah diluangkan dalam memberikan bimbingan selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

7. **Prof. Dr. AA. Subiyanto, dr., MS**, selaku Pembimbing I, dan Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta atas segala masukan dan koreksinya.
8. **DR Sutrisno, dr., Sp.OG(K)**, selaku Pembimbing II penelitian ini, dan selaku staf pengajar bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Terima kasih penulis ucapkan atas segala bimbingan, ilmu, petunjuk dan waktu yang telah diluangkan dalam memberikan bimbingan selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.
9. **Dr. Sri Sulistyowati, dr., SpOG (K)**, selaku Ketua Program Studi, dan selaku staf pengajar bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Terima kasih penulis ucapkan atas segala bimbingan, ilmu, petunjuk dan waktu yang telah diluangkan dalam memberikan bimbingan selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.
10. **Dr. Supriyadi Hari Respati, dr., SpOG(K)**, sebagai Kepala Bagian SMF Obgin Fakultas Kedokteran Sebelas Maret Surakarta.
11. **Adrianes Bachnas, dr., SpOG(K)**, sebagai SPS SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
12. Seluruh Staff PPDS I Bagian Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. **Prof. Dr. KRMT. Tedja D.O, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Supriyadi Hari R, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Abkar Raden, dr., Sp.OG (K).**, **Tribudi, dr., Sp.OG (K).**, **Rustam Sunaryo, dr., Sp.OG (K).**, **Wuryatno, dr., Sp.OG (K).**, **Glondong Suprpto, dr., Sp.OG (K).**, **A. Laqief, dr., Sp.OG (K).**, **Eriana Melinawati, dr., Sp.OG (K).**, **Heru Priyanto, dr., Sp.OG (K).**, **Hermawan U, dr., Sp.OG (K).**, **Teguh Prakosa, dr., Sp.OG (K).**, **Muh. Adrianes Bachnas, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Uki Retno B, dr. Sp.OG (K).**, **Darto, dr., Sp.OG (K).**, **Wisnu Prabowo, dr., Sp.OG.**, **Affi Angelia R, dr., Sp.OG.**, **Eric Edwin, dr., Sp.OG.**, **Asih Anggraeni, dr., SpOG.**, **Nutria WPA, dr. Sp.OG.**, **MKes.**

**13.** Semua rekan residen PPDS I Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, teman dan sahabat terbaik yang banyak membantu dan memberi dorongan pada proses penyelesaian tesis ini.

Penulis juga sampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta
2. Direktur Pasca Sarjana UNS Surakarta
3. Dekan Fakultas Kedokteran UNS Surakarta
4. Kepala Bagian Ilmu Bedah RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
5. Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
6. Kepala Bagian Radiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
7. Kepala Bagian Kardiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
8. Kepala Bagian Kesehatan Anak RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
9. Kepala Bagian Anestesi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
10. Kepala Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Moewardi Surakarta

beserta seluruh staf Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Penghormatan, penghargaan dan rasa terimakasih yang setinggi-tingginya penulis sampaikan sekali lagi kepada ayah dan ibu, dr. H. Tribudi Wiryanto, SpOG(K) (alm) dan ibu Hj. Hertantuningsih, terima kasih atas segala cinta kasih, bimbingan, dukungan, pendidikan, doa dan pengorbanannya selama ini. Tanpa beliau, penulis tidak akan menempuh pendidikan di bagian Obstetri dan Ginekologi dan tanpa beliau penulis tidak akan bisa sampai di tahap ini.

Kepada istri tersayang, dr. Adniana Nareswari, terima kasih atas cinta, perhatian, pengertian dan segalanya yang membuat penulis sebagai pribadi yang utuh dalam menjalani kehidupan. Terimakasih atas segala dukungannya sehingga penulis bisa menyelesaikan pendidikan ini. Kepada putra tersayangku, Alkhalafee Rashaun Heridho dan Aldebaran Rasheehan Heridho, terima kasih atas doa dan pengertiannya selama ini.

Kepada rekan-rekan residen Obstetri dan Ginekologi FK UNS angkatan Januari 2012 khususnya dr. Fajar Alam, dr Rinaldi Yudistira, dan dr Andy Wijaya terimakasih atas kebersamaannya selama ini. Kalian semua adalah teman seperjuangan terbaik yang telah memberikan cerita hidup tersendiri. Terimakasih kepada teman-teman PPDS OBGYN semuanya atas segala bantuannya selama menjalani penelitian dan mempersiapkan keperluan maju proposal dan tesis. Tanpa bantuan kalian maka penelitian ini tidak akan dapat penulis selesaikan dengan tepat waktu, juga atas segala canda, tawa, sharing dan rasa kekeluargaan yang besar dan juga kepada semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam proses belajar penulis selama ini.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan, dan kepustakaan dalam penulisan tesis ini, maka penulis menyadari masih banyak kekurangan dan pengembangan lebih lanjut agar dapat bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran demi kesempurnaan serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa mendatang. Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi kita semua, terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran dan khususnya bidang kedokteran Obstetri dan Ginekologi. Amin.

Surakarta, 7 Januari 2017

Kautsar Heridho



Kautsar Heridho, 2017. Tesis. **GAMBARAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS (STUDI PERBEDAAN EKSPRESI INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) DAN LEPTIN PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DAN NORMAL)** Supervisor I: Prof. Dr. Tedjo Danudjo Oepomo, dr., SpOG (K) II: Dr. Uki Retno Budihastuti, dr.Sp.OG (K). Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

## **ABSTRAK**

### **GAMBARAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS (STUDI PERBEDAAN EKSPRESI INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) DAN LEPTIN PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DAN NORMAL)**

**Kautsar Heridho**

Penelitian penulis bertujuan untuk mengetahui adanya defek reseptivitas endometrium pada wanita endometriosis yang dapat menyebabkan penurunan angka keberhasilan implantasi sehingga menyebabkan infertilitas. Implantasi embrio membutuhkan proses yang harmonis dimana keseimbangan ekspresi Insulin-like Growth Factor -1 (IGF-1) dan Leptin yang diproduksi oleh endometrium menjadi salah satu syarat dan kondisi utama. Penelitian penulis merupakan penelitian case-control dengan variabel tergantung adalah reseptivitas endometrium dan endometriosis yang didiagnosis melalui pemeriksaan klinis dan laparoskopi. Variabel bebas penulis adalah ekspresi IGF-1 dan Leptin. Subjek penelitian adalah 30 wanita endometriosis yang menjalani operasi bedah laparoskopi, dan sebagai kontrol adalah 30 wanita normal. Penulis melakukan biopsi endometrium pada semua subjek penelitian dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia untuk menganalisa ekspresi IGF-1 dan Leptin di endometrium.

Penulis mendapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik, dimana ekspresi IGF-1 dan Leptin pada wanita endometriosis lebih tinggi dibandingkan dengan wanita normal, dengan nilai  $p=0.013$ ,  $OR=25.33$  untuk IGF-1, dan  $p=0.003$ ,  $OR=30.333$  untuk Leptin. Uji regresi linier untuk ekspresi IGF-1 dan Leptin dengan mempertimbangkan seluruh variabel luar yang ada dalam penelitian ini juga menunjukkan ekspresi IGF-1 dan Leptin yang lebih tinggi pada wanita endometriosis dibandingkan dengan wanita normal, dimana secara statistik juga bermakna dengan nilai secara statistik kurang bermakna dengan nilai  $p=0.996$ ;  $OR=0.125$ ;  $CI95\% = -54.367 - 54.617$  untuk IGF-1, dan  $p=0.196$ ;  $OR=33,752$ ;  $CI95\% = -18.010 - 85,514$  untuk Leptin. IGF-1 dan Leptin dapat berperan sebagai biomarker implantasi embrio, dimana meningkat pada wanita endometriosis sehingga menyebabkan gangguan pada proses invasi embrio.

Dapat penulis simpulkan bahwa ekspresi IGF-1 dan Leptin pada wanita endometriosis lebih tinggi dibandingkan wanita normal. Peningkatan ekspresi IGF-1 dan Leptin pada wanita endometriosis menyebabkan defek reseptivitas endometrium yang menurunkan angka keberhasilan implantasi embrio sehingga menyebabkan infertilitas pada wanita endometriosis.

Kata Kunci: IGF-1, Leptin, Reseptivitas Endometrium, Endometriosis.

Kautsar Heridho, 2017. Thesis. **ENDOMETRIUM RECEPTIVITY IN ENDOMETRIOSIS WOMAN (STUDY COMPARISONS OF INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) AND LEPTIN EXPRESSIONS IN ENDOMETRIOSIS AND NORMAL WOMAN)**  
Supervisor I: Prof. Dr. Tedjo Danudjo Oepomo, dr., SpOG (K) II: Dr. Uki Retno Budihastuti, dr.Sp.OG (K). Master Program in Family Medicine, Post-Graduate Program, Sebelas Maret University Surakarta.

## **ABSTRACT**

### **ENDOMETRIUM RECEPTIVITY IN ENDOMETRIOSIS WOMAN (STUDY COMPARISONS OF INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) AND LEPTIN EXPRESSIONS IN ENDOMETRIOSIS AND NORMALWOMAN)**

**Kautsar Heridho**

Our study aims to determine endometrium receptivity defect in endometriosis woman that cause infertility through decreasing of embryo implantation succesfull rate. Embryo implantation need harmonic processes where is Insulin-like Growth Factor -1 (IGF-1) and Leptin that produce by endometrium is a major term and condition in this process. Our case-control study dependent variables are endometrium receptivity, and endometriosis that diagonis was establish with clinical examination and laparoscopy surgery. Independent variables are IGF-1 and Leptin. The Subject are 30 endometriosis patients undergo laparoscopy surgery and control are 30 normal patients. We perform endometrial biopsy to all subjects and controls continuing to Immunohistochemistry procedure to analyse IGF-1 and Leptin expression in endometrium.

From this study, the result is significant differences of IGF-1 and Leptin expression in endometriosis patient that higher than control subject with  $p=0.0449$ ;  $OR=0.266$  for IGF-1, and  $p=0.003$ ,  $OR=30.333$  for Leptin. Linier Regression test for IGF-1 and Leptin expression that adjusting contraception history, menstrual disorder, and dismenore as external variable show also higher IGF-1 and Leptin expression in endometriosis patient that statistically significant with  $p=0.911$ ;  $OR=1.134$ ;  $CI95\%=0.126-10.210$  for IGF-1, and  $p=0,196$ ;  $OR=33,752$ ;  $CI95\%=-18-010 - 85,514$  for Leptin and statistically not significant. IGF-1 and Leptin enrolled as implantation biomarkers that increasing significantly in window of implantation that cause defect in embryo invation process.

The Conclusions are that IGF-1 and Leptin expression in endometriosis patient is higher than normal patient and statistiscly significant. The Higher IGF-1 and Leptin expression in endometriosis patient cause endometrium receptivity defect that will decrease embryo implantation succesfull rate that lead to infertility in endometriosis woman.

Keywords: *IGF-1*, Leptin, Endometrium Receptivity, Endometriosis.

## DAFTAR ISI

### Halaman

Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Pernyataan Orisinalitas.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Abstrak.....	viii
Daftar Isi.....	x
Daftar Gambar dan Tabel.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Singkatan.....	.xiv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1. Latar Belakang Masalah ..	1
2. Rumusan Masalah.....	2
3. Tujuan Penelitian.....	3
4. Manfaat Penelitian.....	3
1. Manfaat Teoritis.....	3
2. Manfaat Klinis.....	3
3. Manfaat di Bidang Kedokteran Keluarga.....	3
5. Keaslian Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
1. Endometriosis .....	4
2. Reseptivitas Endometrium.....	7
3. IGF-1.....	8
4. Leptin.....	13
5. Kerangka Teori.....	16
6. Kerangka Konsep.....	17

7. Hipotesis.....	17
BAB III METODE PENELITIAN.....	18
1. Jenis Penelitian.....	18
2. Rancangan Penelitian.....	18
3. Kerangka Operasional.. .....	19
4. Sampel Penelitian.....	19
5. Kriteria Sampel.....	20
6. Besar Sampel.....	20
7. Definisi Operasional.....	21
8. Tempat dan Waktu Penelitian.....	22
9. Alur Kegiatan Penelitian.....	22
10. Metode Pemeriksaan.....	23
11. Analisis Data dan Uji Statistik.....	26
BAB IV HASIL dan PEMBAHASAN .....	28
1. Karakteristik penelitian.....	28
2. Analisis Univariat.....	28
3. Analisis Bivariat.....	33
4. Analisis Multivariat.....	33
5. Pembahasan.....	37
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN.....	48

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	29
Tabel 2 Keadaan Fisik Dan Riwayat Medis Subjek Penelitian .....	31
Tabel 3 Analisis Bivariat Hubungan Endometriosis Terhadap ekspresi IGF-1 dan Leptin.....	34
Tabel 4 Analisis Multivariat Regresi Linier Pengaruh Endometriosis dan Variabel Luar Terhadap Ekspresi IGF-1 Endometrium .....	35
Tabel 5 Analisis Multivariat Regresi Linier Pengaruh Endometriosis dan Variabel Luar Terhadap Ekspresi Leptin Endometrium.....	36
Tabel 6 Membandingkan pengaruh IGF-1 dan Leptin sebagai faktor terjadinya gangguan reseptivitas endometrium.....	37
Tabel 7 Membandingkan pengaruh Leptin dan TGF-Beta 1 sebagai faktor terjadinya gangguan reseptivitas endometrium dengan mempertimbangkan variable luar.....	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Sumber dari estradiol dari jaringan endometriosis..... ..	5
Gambar 2 Patologi nyeri endometriosis.....	5
Gambar 3 Endometrium normal dan endometriosis.....	6
Gambar 4 Scanning Mikroskop Elektron pada Epitel Endometrium..	7
Gambar 5 Faktor-faktor yang berpengaruh pada saat implantasi...	8
Gambar 6 Struktur Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) .....	9
Gambar 7 IGF-1 dan Leptin pada implantasi embrio.....	10
Gambar 8 Peranan IGF-1 pada endometriosis.....	11
Gambar 9 Struktur kimia Leptin.....	13
Gambar 10 Gambar Kerangka teori.....	17
Gambar 11 Gambar Kerangka Konsep.....	18
Gambar 12 Hubungan antar variabel.....	20
Gambar 13 Kerangka operasional penelitian.....	20
Gambar 14 Ekspresi kadar IGF-1.....	33
Gambar 15 Ekspresi kadar Leptin.....	34

## DAFTAR SINGKATAN

A	: Androstenedione
CFS-1	: Colony Stimulating Factor-1
COUP-TF	: Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factor
COX-2	: Cyclooxygenase-2
E1	: Estrone
E2	: Estradiol
ERK	: Extracellular Regulated Kinase
GH	: Growth Hormone
IGFBPs	: Insulin-like Growth Factor Binding Proteins
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor-1
LIF	: Leukemia Inhibitory Factor
IL	: Interleukin
LUF	: Luteinized Unruptured Follicle
MP-9	: Matrix Metalloprotein-9
PG	: Prostaglandin
SF	: Stimulatory Transcription Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WT-1	: Wilms' Tumour-1

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Kelaikan Etik .....	48
Lampiran 2 : Lembar surat pengantar penelitian .....	49
Lampiran 3 : Lembar Pemberian Informasi tentang penelitian klinis....	50
Lampiran 4 : Lembar persetujuan mengikuti penelitian .....	51
Lampiran 5 : Checklist pengawasan penelitian.....	52
Lampiran 6 : Surat pernyataan selesai pengambilan data.....	53
Lampiran 7 : Surat pernyataan kesanggupan menanggung biaya penelitian	54
Lampiran 8 : Lembar laporan insiden.....	55
Lampiran 9 : Surat pengunduran diri sebagai subyek penelitian.....	56
Lampiran 10 : Hasil analisis data SPSS for <i>Windows 21</i> .....	57



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Masalah**

Endometriosis merupakan kelainan ginekologi yang umum terjadi, dapat menyebabkan 10-15% dari nyeri panggul dan infertilitas pada wanita usia reproduksi. Akan tetapi bagaimana mekanisme endometriosis mempengaruhi reseptivitas endometrium sehingga dapat menyebabkan infertilitas, sampai sekarang masih belum diketahui secara pasti (Ghazal *et al*, 2015). Salah satu mekanisme nya adalah reseptivitas endometrium endometriosis mengalami abnormalitas yang menyebabkan kegagalan implantasi embrio dan berakibat menurunkan angka rerata kehamilan wanita dengan endometriosis. Pada endometriosis faktor-faktor yang berpengaruh terhadap implantasi mengalami perubahan sehingga syarat terjadinya implantasi tidak terpenuhi.

Terdapat hubungan yang nyata antara endometriosis dan reseptivitas endometrium yang menyebabkan infertilitas. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa 25-50% dari wanita dengan infertilitas juga menderita endometriosis, dan 30-50% wanita dengan endometriosis juga mengalami infertilitas (De Joliniere *et al*, 2014). Di Rumah Sakit Dokter Moewardi angka pasien endometriosis adalah 26,6% dan 30,5% mengalami infertilitas (RSUD dr Moewardi, 2014). Di Amerika Serikat, endometriosis timbul pada 7-10% populasi, biasanya berefek pada wanita usia reproduktif. Prevalensi endometriosis pada wanita infertil adalh sebesar 20-50% dan 80% pada wanita dengan nyeri pelvis (Ghazal *et al*, 2015). Sampai sekarang penanganan pasien dengan endometriosis masih belum maksimal, oleh karena tinggi nya biaya pemeriksaan dan pengobatan endometriosis itu sendiri. Hal ini menjadikan masalah untuk memberikan penanganan endometriosis secara baik dan tuntas.

Gangguan reseptivitas endometrium merupakan hal kompleks dan masih menjadi kontroversi. Kontroversi terjadi karena terdapatnya berbagai macam hasil penelitian yang saling bertentangan. Terdapat penelitian yang memperlihatkan bahwa pasien endometriosis tidak mengalami gangguan reseptivitas endometrium. Sedangkan hasil penelitian yang lain menunjukkan bahwa reseptivitas endometrium pasien endometriosis mengalami gangguan. (Lessey, 2011). Endometrium pasien

endometriosis mengekspresikan Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) yang lebih tinggi dibandingkan normal yang dapat menggagalkan proses implantasi embrio. Proses implantasi blastokista diatur oleh IGF-1 dengan efek pada proliferasi dan diferensiasi konsepsi dan sel endometrium. Dalam endometriosis ada perubahan mekanisme yang mengatur proliferasi sel dimana kadar IGF-1 di endometrium menunjukkan tingkat yang lebih tinggi (Rutanen, 2000). Pada penderita endometriosis didapatkan over-ekspresi IGF-1 pada jaringan endometrium, sehingga terjadi gangguan proses implantasi oleh karena ketidakseimbangan pada proses invasi trofoblas (Ghazal *et al*, 2015).

Leptin, sebuah hormon yang terutama diproduksi oleh adiposit, diekspresikan dalam endometrium dan berperan dalam pengaturan produksi hormon seks, ovulasi, fisiologi sel endometrium, dan perkembangan dan implantasi embrio awal (Andrea Prestes Nácúl, 2013; Ana Cervero, 2004). Leptin juga berperan dalam terjadinya endometriosis melalui karakter inflamasi dan angiogenesisnya (Carolina Zendron, 2014; Achahe, H. Revel, A. (2006); Ana Cervero, 2004). Pada beberapa penelitian juga menunjukkan hubungan antara kadar leptin pada cairan peritoneum dan tingkat keparahan endometriosis, dengan bentuk endometriosis peritoneum yang lebih berat (Andrea Prestes Nácúl, 2013). Oleh karena itu, penelitian ini penting untuk mengetahui kadar ekspresi IGF-1 dan Leptin terkait dengan reseptivitas endometrium pada penderita endometriosis dibandingkan dengan wanita normal. Dengan mengetahui etiopatogenesis gangguan reseptivitas endometrium pada pasien endometriosis diharapkan ibu yang mengalami endometriosis dapat tertangani lebih baik, dan dapat meningkatkan angka keberhasilan program IVF sehingga permasalahan infertilitas pada pasien endometriosis dapat terselesaikan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan ekspresi IGF-1 terkait dengan reseptivitas endometrium pada penderita endometriosis dibandingkan normal?
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan ekspresi Leptin terkait dengan reseptivitas endometrium pada penderita endometriosis dibandingkan normal?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian bertujuan mengetahui adanya gangguan reseptivitas endometrium pada pasien endometriosis.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Untuk menilai ekspresi IGF-1 terkait dengan reseptivitas endometrium pasien endometriosis.
- b. Untuk menilai ekspresi Leptin terkait dengan reseptivitas endometrium pasien endometriosis.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1. Manfaat teoritis**

Mengembangkan upaya preventif penurunan reseptivitas endometrium pasien endometriosis pada fase sekresi dalam proses adesi, invasi, desidualisasi pada mekanisme implantasi.

#### **2. Manfaat aplikatif**

Memberikan terapi endometriosis berdasar etiopatogenesis endometriosis secara spesifik.

#### **3. Manfaat kedokteran keluarga**

Dengan mengetahui etiopatogenesis gangguan reseptivitas endometrium pada pasien endometriosis diharapkan ibu yang mengalami endometriosis dapat tertangani lebih baik, dan dapat meningkatkan angka keberhasilan program IVF sehingga permasalahan infertilitas pada pasien endometriosis dapat terselesaikan.

### **1.5. Keaslian Penelitian**

Berdasarkan penelusuran publikasi ilmiah di publikasi medik, dengan kata kunci “IGF-1”, “Leptin”, “Reseptivitas Endometrium”, dan “Endometriosis” tidak ditemukan penelitian yang menganalisis perbedaan ekspresi IGF-1 dan Leptin pada pasien endometriosis dan normal di Indonesia.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

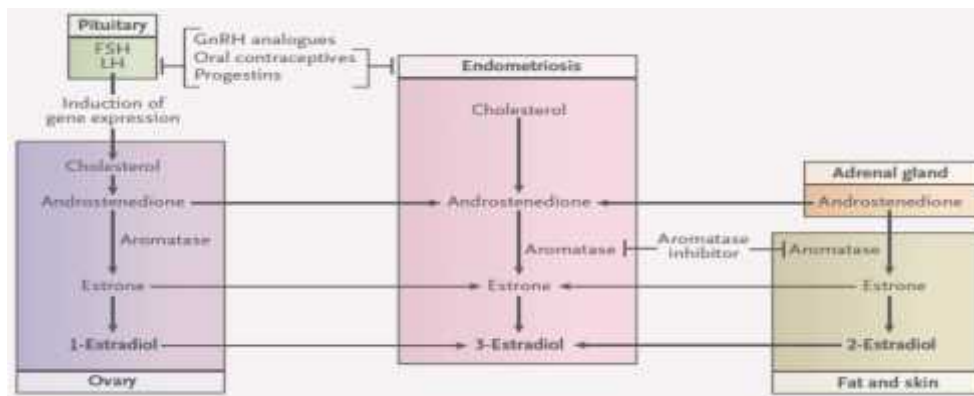
#### **2.1 Endometriosis**

##### **2.1.1 Definisi**

Endometriosis adalah implan jaringan (sel-sel kelenjar dan stroma) abnormal mirip endometrium (endometrium like tissue) yang tumbuh di luar kavum uterus (endometrium), dan memicu reaksi peradangan menahun (Macer, Taylor, 2012). Endometriosis sering ditemukan pada wanita remaja dan usia reproduksi dari seluruh etnis dan kelompok masyarakat, walaupun tidak tertutup kemungkinan ditemukannya kasus pada wanita perimenopause, menopause dan pascamenopause. Insidensi endometriosis di 6-15 % dari wanita usia reproduksi (Ghazal *et al*, 2015). Di Indonesia sendiri, insidensi pasti dari endometriosis belum diketahui secara pasti diperkirakan dari studi yang telah dilakukan, endometriosis terdapat pada 25%-50% perempuan, dan 30% sampai 50% mengalami infertilitas. Di RSDM angka pasien endometriosis adalah 26,6%. Dan 30,5% mengalami infertilitas (RSUD dr Moewardi, 2014).

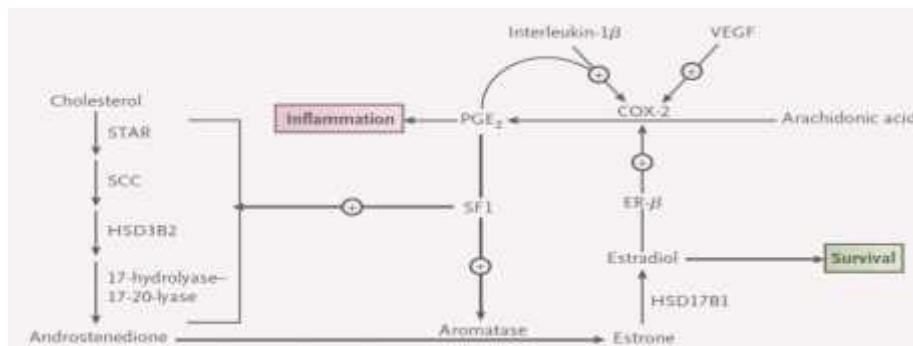
##### **2.1.2. Etiopatogenesis**

Sampai saat ini mekanisme terjadinya endometriosis belum diketahui secara pasti sangat kompleks. Ada beberapa etiologi endometriosis yang telah diketahui, antara lain : Regurgitasi haid, gangguan imunitas, luteinized unruptured follicle (LUF), spektrum disfungsi ovarium. Secara histologis sebulan endometriosis bereaksi terhadap hormone steroid yang sama dengan jaringan endometrium normal. Artinya estrogen merangsang pertumbuhan jaringan endometriosis dan endometrium eutopik. Endometriosis secara histopatologis tidak selalu diartikan adanya suatu penyakit. Jaringan mirip endometrium ini memberikan fenomena khas karena dapat memunculkan aneka tampilan visual meski dapat pula ditemukan pada peritoneum yang kelihatannya normal (Liu *et al* 2015).



Gambar 1. Sumber dari estradiol dari jaringan endometriosis (Bulun, 2009)

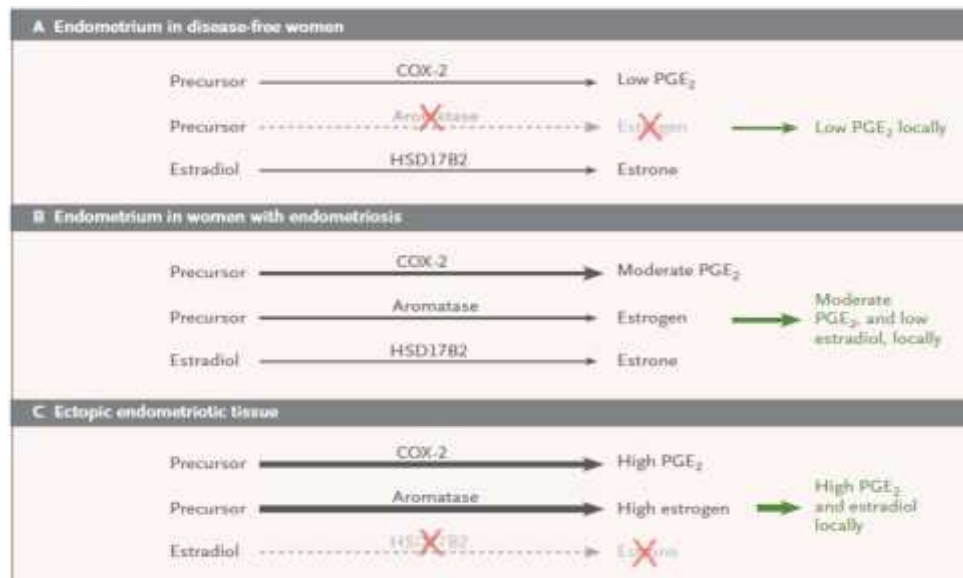
Proses pertumbuhan dan inflamasi menyebabkan nyeri pelvis, dan infertilitas, merupakan gejala endometriosis yang paling merugikan. Estrogen meningkatkan pertumbuhan dan invasi *endometriotic tissue*. Prostaglandin (PG) dan sitokin memediasi nyeri, inflamasi dan infertilitas. *Estradiol* (E2) diproduksi secara lokal dalam *endometriotic tissue* *Androstenedione* (A), adrenal atau lokal dikonversi menjadi *estrone* (E1) dalam rangka mengurangi E2 pada *endometriotic implants*.



Gambar 2. Patologi nyeri endometriosis (Bulun, 2009)

Endometriotic tissue mampu mensintesa A dari kolesterol melalui aktivitas *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR) dan steroidogenic enzymes yang lain juga muncul pada jaringan ini. E2 secara langsung menginduksi *cyclooxygenase-2* (COX-2), meningkatkan konsentrasi PGE2 endometriosis. *Interleukin-1* (IL-1), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan PGE2 merupakan inducer COX-2 endometrium dan sel-sel endotelial potensial. PGE2 merupakan stimulator StAR dan aromatase pada endometriotic stromal cells. Hal ini

membuktikan feedback positif pada dukungan estrogen yang menerus dan pembentukan PG pada endometriosis.



Gambar 3. Endometrium normal dan endometriosis (Bulun, 2009)

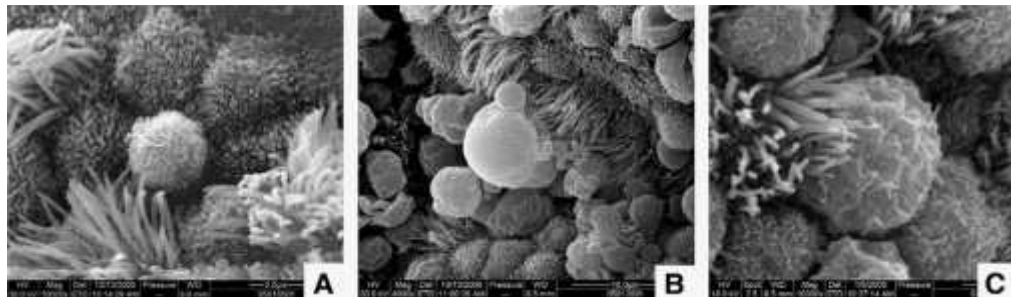
Pada wanita dengan endometrium normal, StAR atau aromatase tidak terekspresi karena *stimulatory transcription factor* (SF-1) serta inhibitor chicken *ovalbumin up stream promoter transcription factor* (COUP-TF) tidak muncul sedangkan Wilms' tumour-1 (WT-1). Kadar COX-2 yang relatif rendah terdeteksi meningkatkan produksi prostaglandin E2 ( $\text{PGE}_2$ ).

Pada endometrium pasien endometriosis, jumlah SF-1 dan aromatase sedikit terdeteksi dan menyebabkan adanya produksi estrogen yang rendah, dimana ekspresi COX-2 dan pembentukan  $\text{PGE}_2$  meningkat. Pada lesi ektopik endometriosis, peningkatan kadar SF-1, StAR dan aromatase merupakan dasar pembentukan androstenedione (A), estrone (E1) dan E2.

Gena inhibitor steroidogenik, seperti WT-1, mengalami down-regulated pada endometriosis. Tingginya ekspresi COX-2 meningkatkan pembentukan  $\text{PGE}_2$  dalam jumlah besar. Hal tersebut memperlihatkan adanya hubungan erat antara pembentukan estrogen dan inflamasi.

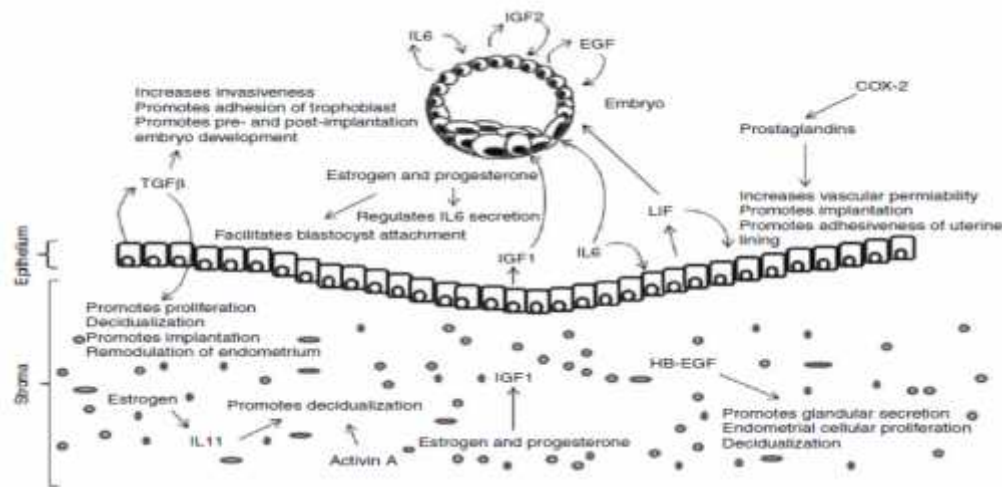
## 2.2. Reseptivitas Endometrium.

Reseptivitas endometrium merupakan syarat penting terjadinya implantasi embrio, dimulai dari proses aposisi, adesi dan invasi yang diikuti dengan transformasi endometrium ke jaringan desidua sampai terbentuknya plasenta yang sempurna. Reseptivitas endometrium secara fisiologi ditandai adanya pinopoda, tonjolan khusus pada permukaan membran epitel endometrium (Liu, Wang, Tang, Li, Achace 2015); Macer, Taylor, 2012), sebagai tanda reseptivitas endometrium secara morfologis. Ekspresi pinopoda terbatas pada periode yang singkat, maksimum 2 hari pada siklus menstruasi saat window of implantation (Kang, 2015). Perlekatan blastokis diperlihatkan muncul pada puncak pinopoda endometrium (Ruan, Chen, Chan, 2014). Diperkirakan reseptor yang diperlukan bagi adesi blastokis terletak pada permukaan pinopoda (Chen, 2010)



Gambar 4. Scanning Mikrograf Elektron pada Epitel Endometrium, Memperlihatkan Pinopoda (A) Perkembangan Pinopoda, (B) Pinopoda Berkembang Secara Penuh, (C) Pinopoda yang Mengalami Regresi (Zhang, 2012)

Reseptivitas endometrium endometriosis mengalami abnormalitas yang menyebabkan kegagalan implantasi embrio dan berakibat menurunkan angka rerata kehamilan wanita dengan endometriosis (Kao, 2003; Kennedy, 2005). Pada endometriosis faktor-faktor yang berpengaruh terhadap implantasi mengalami perubahan sehingga syarat terjadinya implantasi tidak terpenuhi.



Gambar 5. Faktor-faktor yang berpengaruh pada saat implantasi (Singh, 2011)

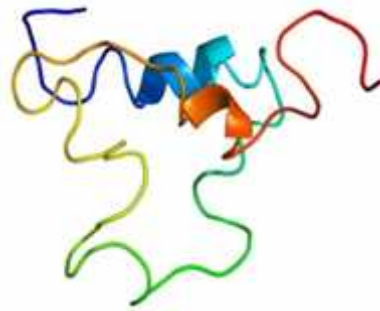
Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap implantasi: 1) estrogen, progesteron dan berbagai reseptor di dalamnya; 2) Transforming growth factor (TGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF); 3) sitokin seperti Leukemia Inhibitory Factor (LIF); Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9); Interleukin-11; Colony Stimulating Factor-1 (CSF-1); Cyclooxygenase-2 (COX-2); 4) modulator untuk perlekatan sel: MUC-1, Integrin, Basigin (BSG); dan 5) faktor-faktor perkembangan (Homeobox genes) (Zang, 2012).

## 2.3. *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)*

### 2.3.1 Definisi

*Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)* adalah hormon yang sama dengan struktur molekul insulin. IGF-1 memainkan peran penting dalam pertumbuhan masa kanak-kanak dan terus memiliki efek anabolik pada orang dewasa. IGF-1 terdiri dari 70 asam amino dalam rantai tunggal dengan tiga disulfida jembatan intramolekul. IGF-1 memiliki berat molekul 7649 dalton (Keating, 2008).





Gambar 6. Struktur Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) (Keating, 2008)

IGF-1 diproduksi terutama oleh hati sebagai hormon endokrin serta dalam jaringan target dalam parakrin/ autokrin. Produksi dirangsang oleh hormone pertumbuhan/ *Growth Hormone* (GH) dan dapat terhambat oleh faktor kurang gizi, kurangnya sensitifitas hormon pertumbuhan, kurangnya reseptor hormon pertumbuhan, atau kegagalan dari reseptor sinyal pos jalur GH. IGF-1 diproduksi sepanjang hidup. Tingkat tertinggi produksi nya terjadi selama pubertas, dan tingkat terendah terjadi pada masa bayi dan usia tua.

Asupan protein meningkatkan IGF-1 tingkat pada manusia, independen dari total konsumsi kalori. Faktor-faktor yang diketahui menyebabkan variasi dalam kadar hormon pertumbuhan (GH) dan IGF-1 dalam sirkulasi meliputi: Tingkat insulin, genetik, usia, jenis kelamin, status olahraga, tingkat stres, tingkat gizi dan indeks massa tubuh (BMI), keadaan penyakit, ras, status estrogen dan asupan xenobiotik. Puasa, termasuk puasa intermiten, dapat menurunkan kadar IGF-1 (Ghazal, McKinnon, Zhou, Mueller, Men, Yang, Taylor, 2015).

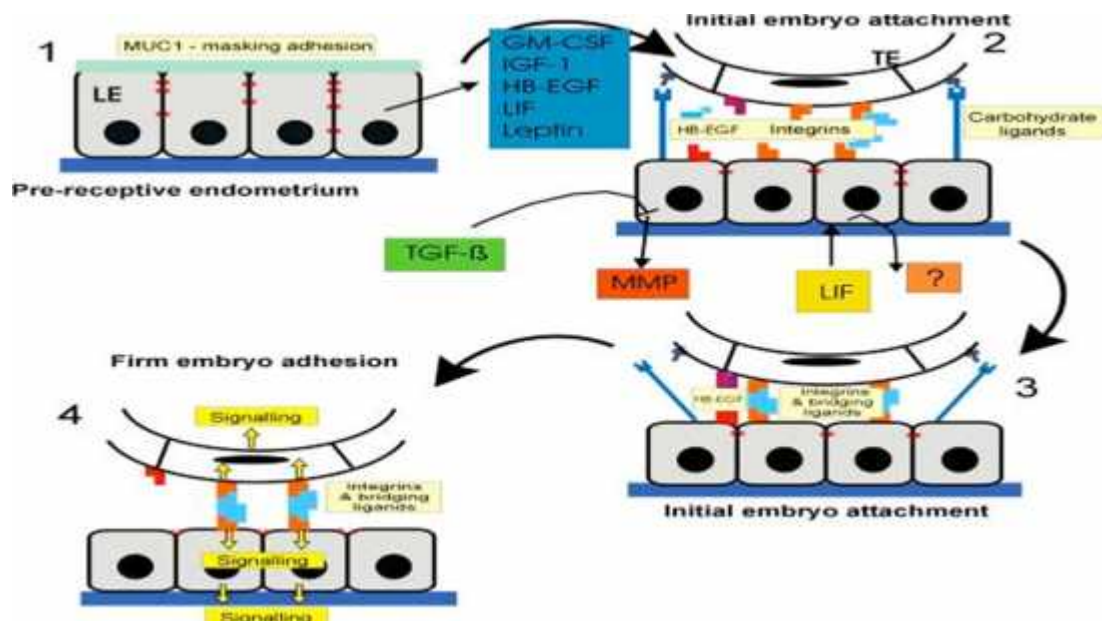
IGF-1 adalah mediator utama dari efek hormon pertumbuhan (GH). Hormon pertumbuhan dibuat dalam kelenjar hipofisis anterior, dilepaskan ke dalam aliran darah, dan kemudian merangsang hati untuk memproduksi IGF-1. IGF-1 kemudian merangsang pertumbuhan tubuh sistemik, dan memiliki efek pertumbuhan mempromosikan di hampir setiap sel dalam tubuh, terutama otot rangka, tulang rawan, tulang, hati, ginjal, saraf, kulit, sel hematopoietik, dan paru-paru (Merritt, 2015).

Selain efek insulin-seperti, IGF-1 juga dapat mengatur pertumbuhan sel dan pembangunan, khususnya di sel-sel saraf, serta sintesis DNA sel. IGF 1 telah terbukti mengikat dan berinteraksi dengan semua protein IGF-1 mengikat Insulin-like Growth

Factor Binding Proteins (IGFBPs), yang ada tujuh: IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, dan IGFBP7. Beberapa IGFBPs yang menghambat. Sebagai contoh, kedua IGFBP-2 dan IGFBP-5 mengikat IGF-1 pada afinitas yang lebih tinggi daripada mengikat reseptor. Oleh karena itu, peningkatan kadar serum dua IGFBPs ini mengakibatkan penurunan IGF-1 (Macer, Taylor, 2012)

### 2.3.2. IGF-1 pada endometrium dalam proses implantasi embrio.

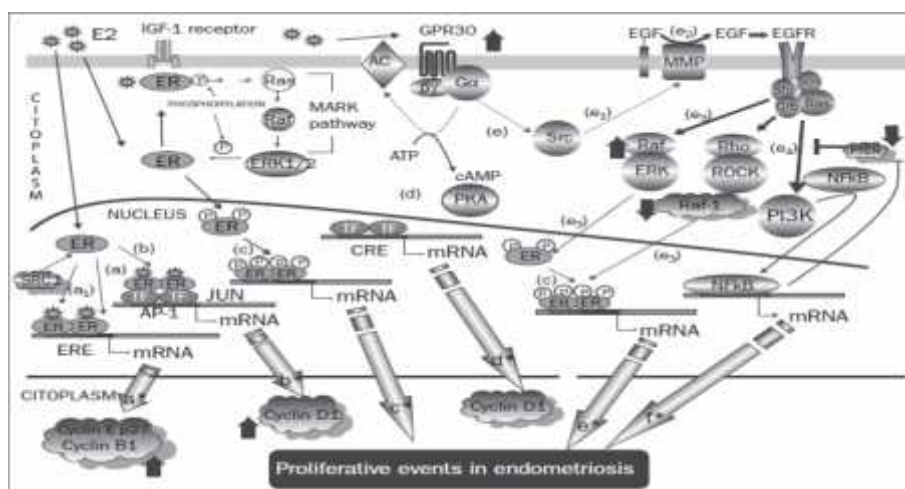
Endometrium merupakan salah satu jaringan manusia yang paling cepat berkembang. Hormonal seks, estrogen dan progesteron, dalam interaksi dengan beberapa faktor pertumbuhan, mengontrol pertumbuhan dan diferensiasinya. IGF-1 berinteraksi dengan reseptor permukaan sel dan juga dengan pengikat protein larutan tertentu. *Protein IGF-binding* (IGF-BP) telah ditemukan bertanggungjawab memodulasi aktifitas IGF-1. Dari tujuh isoform yang telah dikenal, IGF-BP-1 telah ditandai sebagai penanda yang dihasilkan oleh endometrium (Rashid, Lalitkumar, Lalitkumar, Gemzell-Danielsson, 2011).



Gambar 7. IGF-1 dan Leptin pada implantasi embrio (Rashid, Lalitkumar, Lalitkumar, Gemzell-Danielsson, 2011)

Endometrium manusia adalah target organ steroid ovarium. Estrogen adalah mitogenik untuk endometrium, sedangkan progesteron menghambat dan memodifikasi

aksi estrogen dan perubahan proliferasi endometrium menjadi fase sekretori yang mampu menerima embrio. Modulasi IGF-1 dalam proliferasi endometrium dimediasi oleh IGF-BPs. Ada enam isoform IGF-BP (IGF-BP-1 sampai IGF-BP-6). IGF-BP-1 adalah protein terbaik dalam mengikat protein dalam endometrium, karena merupakan protein utama yang dihasilkan oleh sel-sel stroma endometrium di fase sekresi akhir dan desidua. Pada tahun 1992, aktivitas IGF-1-dependent *tyrosine kinase* diidentifikasi dalam membran sel stroma dari endometrium manusia secara *in vitro*. Estrogen dan progesteron tidak memodifikasi pengikatan protein dan aktifitas tyrosine kinase dari reseptor IGF-1. IGF-1 tidak dimodulasi selama siklus menstruasi, sebaliknya, IGF-1 menunjukkan lebih tinggi mengikat dalam fase luteal (Singh, 2011). Endometrium manusia memiliki protein sitosol yang secara khusus terikat IGF-1 di kedua fase siklus, akan tetapi konsentrasi IGF-BP dalam tahap sekresi lebih tinggi dari pada fase proliferasi. Hal ini membantu untuk menjawab pertanyaan bagaimana IGF-1 termodulasi, yaitu karena tidak ada perbedaan dalam jumlah reseptor IGF-1 di fase siklus yang berbeda. IGF-1 berproliferasi pada fase siklus pertama dan IGF-BP menghambat IGF-1 mengikat reseptor di fase sekresi endometrium, mengatur tindakan proliferasi IGF-1 dalam tahap siklus kedua (Mahajan, 2015). Bioavailabilitas IGF-1 mungkin diubah dengan modifikasi di IGF-BPs seperti glikosilasi, fosforilasi dan proteolisis yang bisa mengubah afinitas IGF-BPs untuk IGFs. Identifikasi IGF-BPs dengan antibodi spesifik juga masih dipelajari (Kang, 2015). Ekspresi IGF-BP-1 meningkat di kondisi patologis lain seperti hiperplasia dan adenokarsinoma endometrium (Singh, Chaudhry, 2011).



Gambar 8. Peranan IGF-1 pada endometriosis (Rita, Moura, Junior, Gurillo, 2016)

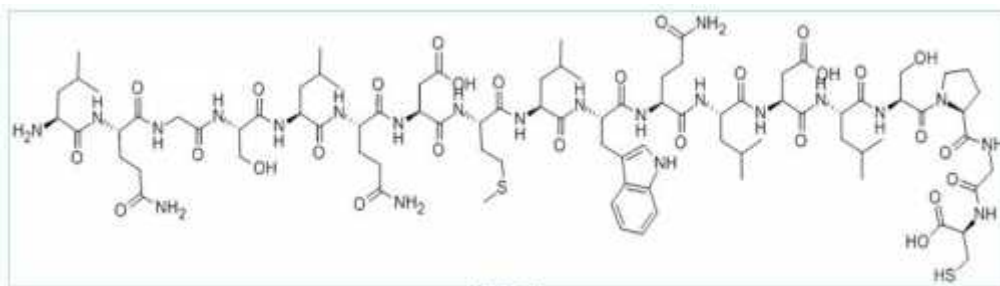
Salah satu teori mekanisme terjadinya endometriosis dari regulasi estrogen adalah aktivasi Ras protein melalui ERK (Extracellular regulated kinase). ERK akan mengikat reseptor IGF-1 untuk menstimulasi fosforilasi dan sebagai transmisi sinyal untuk mengaktifkan protein ERK. Stroma sel pada endometrium memproduksi IGF-1 dan membentuk reseptor untuk IGF-1 pada membran plasma. Hal ini dibuktikan didalam penelitian pasien endometriosis dan kanker endometrium, bahwa regulasi IGF-1 oleh estrogen dan stimulasi autokrin melalui reseptor IGF-1 dengan peranan ERK, yang penting untuk proses proliferasi dari sel. Pada pasien endometriosis terjadi proses proliferasi yang berlebihan oleh karena overekspresi dari IGF-1, sehingga terjadi peningkatan kadar IGF-1. Peningkatan kadar IGF-1 menyebabkan ketidakseimbangan kondisi endometrium, sehingga mempengaruhi reseptivitas endometrium, sehingga mengganggu proses implantasi (Rita, Moura, Junior, Gurillo, 2016)

Penelitian sudah dilakukan bertahun-tahun mengenai endometriosis untuk membandingkan proses fisiologi pada endometrium pada wanita yang terkena endometriosis. Penelitian tersebut telah mengidentifikasi beberapa anomali dalam genetik, lingkungan, angiogenik, endokrin, mekanisme metabolik, serta mekanisme imunologi (De Joliniere, Ayoubi, Gianaroli, Dubuisson, Gogusev, Feki, 2014). Meskipun endometriosis adalah tumor jinak, studi terbaru dari endometriosis menunjukkan bahwa endometriosis dapat dilihat sebagai suatu bagian dari proses keganasan. Penelitian menunjukkan bahwa sel pada pasien endometriosis terjadinya peningkatan kerentanan untuk menjadi clear-cell ovarium dan kanker endometrium. Dan pada penelitian juga ditemukan persamaan molekul antara endometriosis dan proses keganasan (De Joliniere, Ayoubi, Gianaroli, Dubuisson, Gogusev, Feki, 2014). Pengaruh hormon-hormon pertumbuhan salah satunya IGF-1, mempunyai peranan didalam perkembangan endometriosis (Rita, Moura, Junior, Gurillo, 2016). IGF-1 diperlukan untuk perkembangan siklus sel dan menjadi hormon transformasi untuk sel menjadi keganasan. Pada wanita pre menopause dan pasca menopause dengan kadar IGF-1 tinggi, meningkatkan resiko yang lebih tinggi untuk terjadinya endometriosis, kanker serviks, ovarium, dan endometrium (Singh, 2011).

## 2.4. Leptin

### 2.4.1. Definisi

Leptin adalah polipeptida non-glikosilasi berukuran 16 KDa dan terdiri dari 146 asam amino. Leptin disintesis sebagai prekursor dengan 167 asam amino yang diaktifkan oleh pembelahan pada residu 21 asam amino (Zheng *et al.*, 2011).



Gambar 9. Struktur kimia Leptin (Ana Cervero *et al.*, 2004)

Reseptor leptin adalah produk dari gen LEPR atau OB-R dan termasuk superfamili reseptor sitokin kelas I. Reseptor dengan panjang yang penuh memiliki struktur heliks dan kemampuan sinyal yang mirip dengan yang ada pada reseptor jenis IL - 6. Reseptor leptin yang dikloning berisi dua segmen homolog yang merupakan situs pengikatan ligand yang potensial. Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa hanya domain kedua yang berfungsi. Aspek yang paling penting mengenai reseptor leptin adalah bahwa mRNA mengalami *splicing* alternatif dalam ekson akhir menjadi beberapa isoform yang berbeda dalam panjang domain intraselulernya. Bentuk pendek (OB-Rs) memiliki domain intraseluler yang terpotong dan dianggap memiliki kemampuan sinyal yang kurang. Fungsi dari isoform pendek ini masih belum jelas, tetapi diasumsikan bahwa mereka yang terlibat dalam berbagai proses seperti pembersihan leptin dari sel, atau mereka bertindak sebagai protein pengikat leptin yang bersirkulasi dalam darah. Bentuk panjang (OB-R<sub>L</sub>) menyajikan domain intraseluler lengkap, dominan dalam hipotalamus dan hipofisis anterior, dan juga diekspresikan dalam jaringan perifer (Andrea Prestes Nacul *et al.*, 2013).

### 2.4.2. Leptin Dalam Proses Implantasi Embrio

Seiring waktu, banyak bukti yang menunjukkan tentang pentingnya leptin dalam implantasi murine. Beberapa tahun yang lalu, sebuah studi melaporkan bahwa tidak

adanya leptin menghambat implantasi murine. Penelitian ini dilakukan dengan mengawinkan mencit, yang sebelumnya telah diterapi dengan leptin rekombinan dan penarikan pengobatan pada berbagai tahap kehamilan. Ketika terapi leptin dihentikan sebelum implantasi, tingkat kehamilan secara dramatis menurun. Hasil ini menunjukkan bahwa leptin tidak diperlukan untuk mempertahankan kehamilan setelah implantasi telah dicapai. Namun demikian, beberapa tahun sebelumnya penelitian lain yang telah dipublikasikan menunjukkan bahwa kurangnya leptin tidak mencegah implantasi dan perkembangan embrio. Penelitian ini menggunakan desain yang mirip, tetapi memberikan dosis leptin yang lebih tinggi (50 mg/ kg dibanding 5 mg/ kg). Dosis yang cukup tinggi ini sebagai penjelasan dari hasil yang bertentangan tersebut. Ada kemungkinan bahwa cadangan leptin tetap pada ibu, yang mana sudah cukup untuk memungkinkan implantasi. Sebuah penjelasan lebih lanjut bisa terjadi akibat strain berbeda dari mencit yang digunakan. Kedua artikel tersebut menyimpulkan bahwa leptin tidak diperlukan untuk kehamilan jika implantasi telah terjadi (Ana Cervero *et al*, 2004).

Ekspresi OB-R temporal dan spasial dapat menjadi mekanisme penting untuk membangun reaksi silang (crosstalk) molekular antara endometrium dan blastocyst pada saat implantasi. Dalam hal ini, OB-R dan OB-RL diketahui diatur secara diferensial di situs implantasi murine dan situs inter implantation, dengan ekspresi yang lebih rendah pada awalnya. Pada sebuah penelitian menjelaskan bahwa gangguan sinyal leptin dalam endometrium, dengan menggunakan antagonis leptin peptida atau antibodi OB-R, mengganggu implantasi embrio tikus dan penurunan LIF-R, VEGF-R2, IL-1R tI dan tingkat integrin 3. Namun, kita harus ingat bahwa kontribusi leptin melalui embrio tidak dapat dikesampingkan. Oleh karena itu, efek ini juga bisa disebabkan oleh blokade sinyal leptin di dalam embrio, sehingga mencegah blastokista memperoleh kemampuan implantasi dan/ atau mensekresi faktor penting untuk proses implantasi (Andreas Prestes *et al*, 2013).

Dengan menggunakan model kultur in vitro untuk mempelajari implantasi embrio, leptin diketahui dapat mempromosikan adhesi blastokista tikus dan hasil blastocyst pada matrix fibronektin serta merangsang invasi sel trofoblas tikus. Dalam pandangan paralelisme yang ada antara mencit dan manusia, kita dapat berpikir bahwa sistem ligan-reseptor ini juga penting untuk implantasi embrio manusia. Hingga saat ini,

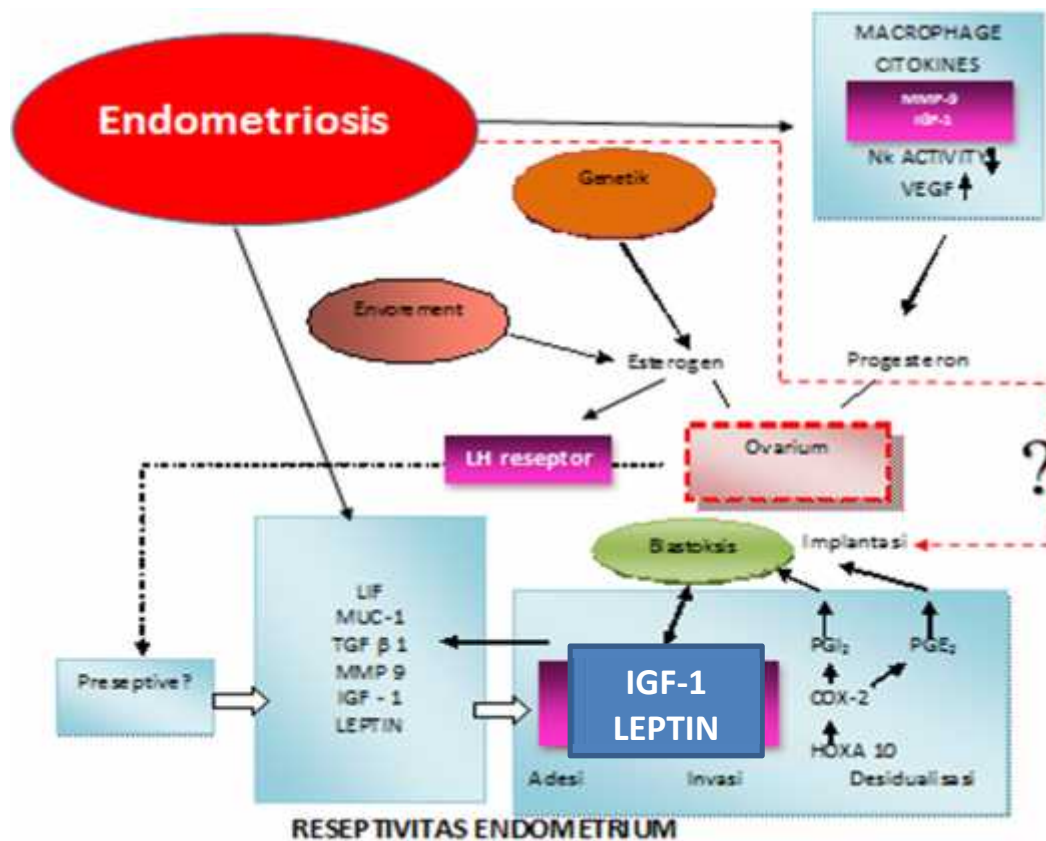
bagaimanapun, tidak ada eksperimen fungsional yang telah dilakukan untuk mengkonfirmasi hipotesis ini. Sebuah studi baru-baru ini dipublikasikan di mana implikasi fungsional dari sistem leptin selama fase adhesi implantasi diteliti menggunakan heterolog model *in vitro*. Interferensi RNA (RNAi) dilakukan untuk menginduksi silencing yang konsisten dan stabil dari OB-R mRNA dan protein dalam garis sel endometrium HEC-1-A dan assay adhesi dilakukan dengan blastokista tikus. Knockdown dari reseptor leptin tidak mempengaruhi tingkat adhesi blastocyst. Namun demikian, perlu dicatat bahwa RNAi hanya mengurangi ekspresi protein yang ditargetkan dan tidak menyebabkan knockout sepenuhnya, sehingga ada kemungkinan bahwa molekul yang tersisa dalam sel yang cukup untuk mempertahankan fungsi normal. Selain itu, kemungkinan akso sistem ini tidak dapat dikesampingkan dalam fase implantasi lainnya, seperti fase invasi.

Leptin yang diproduksi dan disekresikan oleh sel-sel epitel endometrium bisa beraksi dengan cara parakrin atau autokrin dengan memicu efek yang dimediasi ligan-reseptor melalui reseptor leptin endometrium dan dengan langsung atau tidak langsung memfasilitasi proses implantasi. Telah dilaporkan bahwa keberadaan blastocyst manusia, yang mengekspresikan mRNA leptin, tidak meningkatkan ekspresi mRNA dari OB-RL dan isoform pendek dalam kultur sel epitel endometrium. Namun demikian, kita tidak bisa mengesampingkan kemungkinan bahwa efek lain, seperti regulasi gen yang berbeda yang berhubungan dengan adhesi embrio, terjadi melalui aktivasi reseptor leptin di endometrium. Dalam hal ini telah ditemukan bahwa leptin meningkatkan IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-1Ra, serta LIF dan LIF-R pada kultur sel endometrium. LIF dan LIF-R juga harus ada untuk implantasi pada tikus. Selain itu, IL-1 dan leptin menginduksi ekspresi  $\alpha$ 3-integrin, yaitu sebuah molekul adhesi yang dianggap sebagai penanda reseptivitas endometrium yang mungkin mempengaruhi proses implantasi.<sup>34-36</sup> Akhirnya, IL-1 mampu menginduksi ekspresi molekul implantasi lain seperti CSF-1 dan VEGF (Hoon Kyu Oh *et al*, 2013).

Setelah hal ini, perlu juga dicatat bahwa leptin terlibat dalam stimulasi sinergis angiogenesis dan permeabilitas pembuluh darah bersama-sama dengan FGF-2 dan VEGF. Demikian juga, penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa leptin meningkatkan ekspresi metalloproteinase MMP-2 dan matriks ekstraselular molekul fFN, serta aktivitas MMP-9 pada sel-sel sitotrofoblas. Kedua proses angiogenesis dan ekspresi

metalloproteinase sangat penting untuk kesuksesan implantasi. Dengan menggunakan model in vitro, leptin mempromosikan invasi sel trofoblas dan invasi ini diblokir jika ada inhibitor aktivitas MMP (Ana Cervero *et al*, 2004).

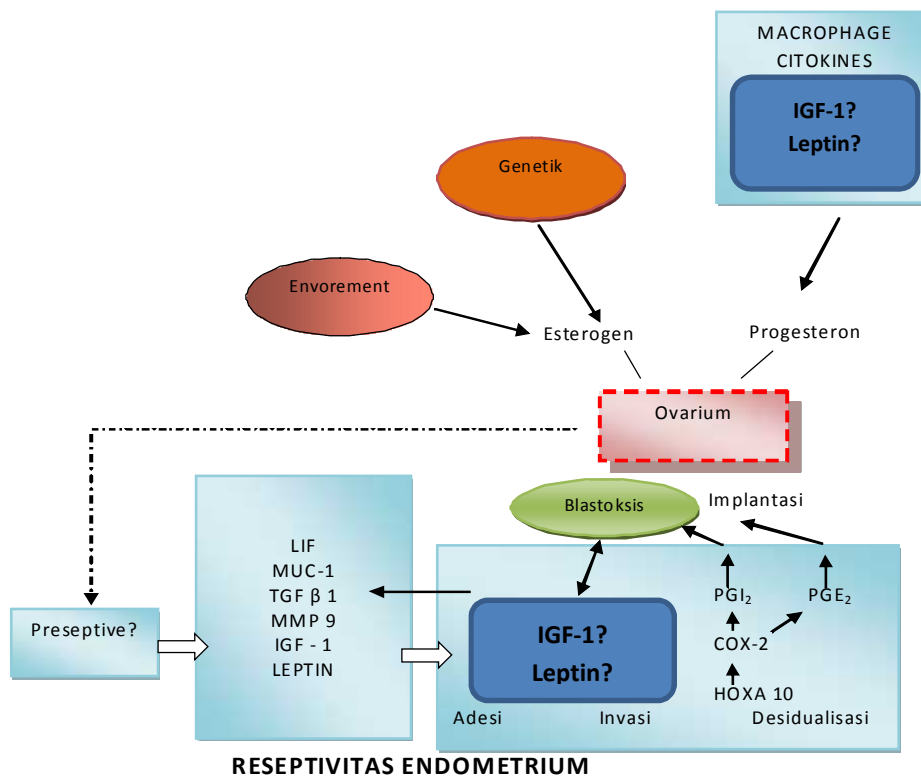
## 2.5. Kerangka Teori



Gambar 10: Gambar Kerangka teori ( Oepomo, Budihastuti, 2012)



## 2.6. Kerangka Konsep



Gambar 11. Gambar Kerangka Konsep (Oepomo, Budiastuti, 2012)

## 2.7. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan ekspresi IGF-1 terkait dengan reseptivitas endometrium pada penderita endometriosis dibandingkan normal, dimana ekspresi IGF-1 pada endometriosis lebih tinggi dibandingkan dengan normal.
2. Terdapat perbedaan ekspresi Leptin terkait dengan reseptivitas endometrium pada penderita endometriosis dibandingkan normal, dimana ekspresi Leptin pada endometriosis lebih tinggi dibandingkan dengan normal.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian**

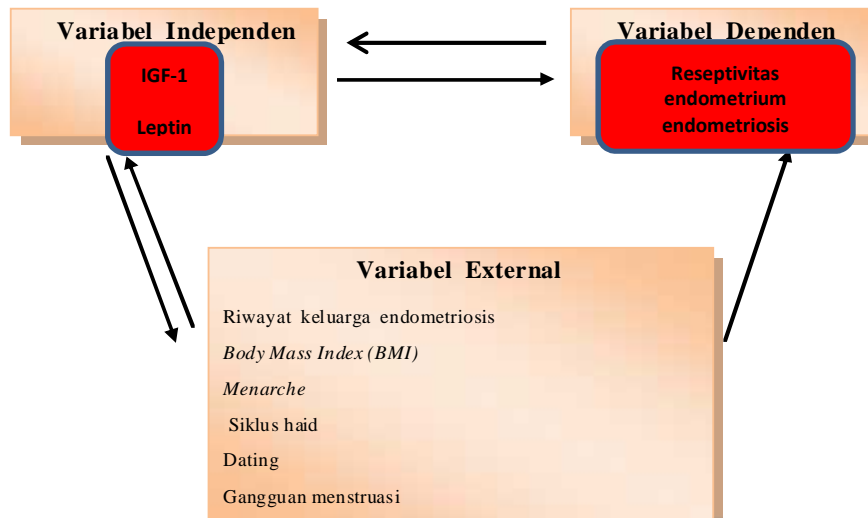
Penelitian ini merupakan penelitian case-control, mempelajari hubungan antara paparan (faktor penelitian) dan penyakit, dengan cara membandingkan kelompok kasus dan kelompok kontrol berdasarkan status paparan. Dilakukan pengambilan data pada penderita endometriosis serta pasien normal. Kelompok pasien normal diambil dari pasien wanita yang menjalani sterilisasi. Variabel bebas (dependent variable) adalah endometriosis yang dibatasi jaringan endometrium di kavum uteri. Variabel terikat adalah ekspresi IGF-1 dan Leptin.

Penelitian case-control untuk melihat hubungan antara faktor risiko dan efek, dimana faktor risiko dipelajari melalui pendekatan retrospektif. Sebagai kasus adalah pasien endometriosis dan kontrol adalah pasien normal. Data yang diambil mencakup variabel dependen, variabel independen serta variabel yang potensial sebagai variabel pengganggu. Variabel dependen adalah endometriosis, stadium endometriosis dan reseptivitas endometrium. Variabel independen mencakup ekspresi IGF-1 dan Leptin. Variabel luar meliputi riwayat keluarga endometriosis, BMI, menarche, siklus haid, dating serta gangguan menstruasi. Pada pemeriksaan imunohistokimia, ukuran ekspresi IGF-1 dan Leptin pada fase sekresi dipergunakan sebagai pengukuran pendekat dan sebagai marker reseptivitas endometrium. Penelitian ini mengkaji ekspresi IGF-1 dan Leptin dengan cara imunohistokimia (IHC).

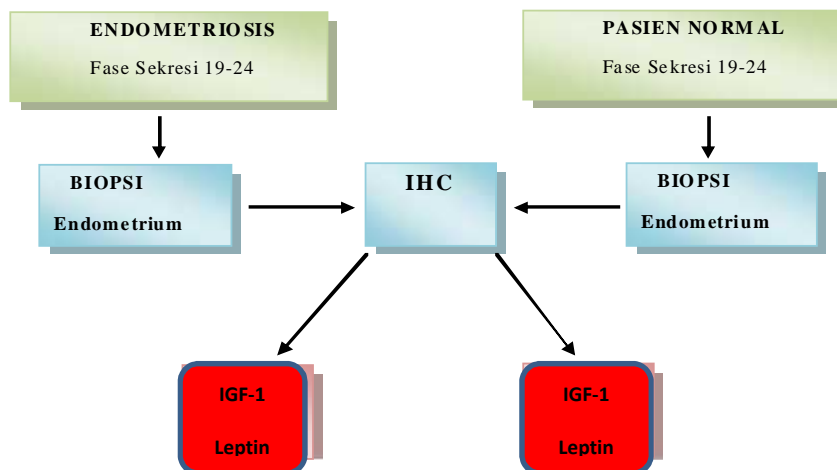
#### **3.2. Rancangan Penelitian**

Pengumpulan data dilakukan terhadap penderita endometriosis dan pasien normal. Histerolaparoskopi dilakukan pada fase sekresi pada hari ke 19 hingga hari ke 24 siklus menstruasi. Pada saat histerolaparoskopi penderita endometriosis dilakukan pengambilan biopsi jaringan endometrium. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia pada jaringan endometrium (dari pasien endometriosis dan pasien normal) untuk melihat ekspresi IGF-1 dan Leptin.

### 3.3. Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 12. Hubungan antar variabel



Gambar 13. Kerangka operasional penelitian

### 3.4. Sampel Penelitian

Sampel adalah penderita endometriosis, infertil yang berobat di Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta, dan pasien yang menjalani sterilisasi MOW antara 1 Januari 2015 hingga akhir Oktober 2016. Hanya pasien yang secara laparotomi atau laparotomi dan konfirmasi pemeriksaan histopatologi penderita endometriosis diikutsertakan sebagai kelompok kasus.

Kriteria kelompok kontrol adalah : wanita yang menjalani laparotomi atau laparotomi dan tidak didiagnosis endometriosis; menjalani sterilisasi Metode Operasi Wanita (MOW), menjalani pemeriksaan IVA test rutin ; telah

melalui anamnesis dan pemeriksaan ginekologi tidak dicurigai menderita endometriosis (fertil, tidak ada riwayat nyeri pelvis, tanpa dismenore, tidak dispareuni, dan pemeriksaan klinis ginekologi normal). Wanita yang dijumpai mempunyai riwayat atau kelainan keganasan dan menolak sebagai subjek penelitian tidak diikuti sertakan dalam penelitian.

### **3.5. Kriteria Sampel**

Kriteria inklusi meliputi:

- 1) Penderita endometriosis dengan infertil yang datang ke Rumah Sakit Dr. Dr. Moewardi hari ke 19 sampai 24 menstruasi (siklus 28 hari) atau 12 hari dari siklus yang akan datang jika siklus menstruasinya pendek;
- 2) usia 23-40 tahun; dan
- 3) tidak ada kontra indikasi untuk dilakukan operasi.

Kriteria eksklusi meliputi:

- 1) memakai KB hormonal;
- 2) penyakit keganasan;
- 3) pernah mendapatkan pengobatan medika mentosa untuk mengatasi endometriosis dalam waktu 6 bulan terakhir;
- 4) mendapatkan terapi sulih hormon; dan
- 5) menggunakan obat NSAID dalam satu bulan terakhir.

### **3.6. Besar Sampel**

Penentuan besar sampel dalam penelitian case-control bertujuan untuk mencari sampel minimal untuk masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol. Besar sampel minimal penelitian case-control menurut Sudigdo, 1997 adalah 30 sampel baik untuk kelompok kasus maupun kelompok kontrol.

Berdasar perhitungan tersebut, sampel diambil dari pasien endometriosis yang menjalani laparaskopi dan pasien normal saat dilakukan MOW dengan masing-masing sampel sejumlah 30 pasien baik untuk pasien endometriosis (sebagai kelompok kasus) maupun pasien normal (sebagai kelompok kontrol).

### **3.7. Definisi Operasional**

#### **1. Variabel Tergantung**

Reseptivitas endometrium pada pasien endometriosis mengalami gangguan sehingga dapat menyebabkan kegagalan implantasi embrio. Endometriosis merupakan kelainan ginekologi jinak berupa inflamasi kronis yang ditandai dengan implantasi dan pertumbuhan jaringan endometrium di luar kavum uteri (Kang Shan., 2006). Diagnosis Endometriosis ditegakan dengan laparoskopi, kemudian dinilai dengan skala nominal yaitu positif dan negatif.

#### **2. Variabel Bebas**

Ekspresi IGF-1 endometrium pada pemeriksaan IHC dilihat dalam mikroskop dengan pembesaran 40x10 menunjukkan warna coklat keunguan. Sel-sel yang mengekspresikan IGF-1 pada epitel luminal dan glandular dihitung, dibandingkan dengan keseluruhan 200 sel epitel luminal glandular dalam satu lapang pandang, kemudian dinilai dengan skala numerik dalam bentuk persentase. Ekspresi Leptin endometrium pada pemeriksaan IHC dilihat dalam mikroskop dengan pembesaran 40x10 menunjukkan warna coklat. Sel-sel yang mengekspresikan Leptin pada epitel luminal dan glandular dihitung, dibandingkan dengan keseluruhan 200 sel epitel luminal glandular dalam satu lapang pandang, kemudian dinilai dengan skala numerik dalam bentuk persentase.

Variabel luar	Definisi	Skala	
Riwayat keluarga Endometriosis	Riwayat keluarga endometriosis	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
Obesitas	Obesitas adalah jika BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
<i>Menarche</i>	<i>Menarche</i> < 14 th	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
Siklus Haid	Siklus Haid < 28	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
Gangguan menstruasi	Gangguan menstruasi	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
<i>Dating</i>	<i>Dating</i> < hari 19	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
Dismenore	Nyeri saat menstruasi	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
Jenjang Pendidikan	Pendidikan tinggi (lebih dari tingkat SLTA)	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
Jenis Pekerjaan	Memiliki Pekerjaan	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak
Riwayat KB	Riwayat penggunaan alat kontrasepsi	Nominal	0 = Ya 1 = Tidak

### 3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat pengambilan sampel penelitian adalah: RSUD Dr. Moewardi Surakarta  
Pengambilan subjek penelitian dilakukan dari tanggal 1 Januari 2015 hingga akhir Oktober 2016.

Laboratorium yang dipergunakan:

Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Sardjito untuk meneliti IHC IGF-1 dan Leptin

### **3.9. Alur Kegiatan Penelitian**

Pasien diminta kesediaannya untuk ikut dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan sebelum dilanjutkan dengan persiapan dan pelaksanaan histerolaparaskopi. Dilakukan pengambilan darah dan biopsi endometrium pada pasien endometriosis saat menjalani histerolaparaskopi. Sedangkan pada pasien normal, pengambilan dilakukan saat menjalani MOW. Baik pasien normal maupun endometriosis, pengambilan dilakukan pada hari ke 19 hingga ke 24 (fase sekresi).

Pasien yang menjalani histerolaparaskopi endometriosis pada fase sekresi hari ke 19-24 dilakukan : Biopsi endometrium dilakukan dengan cara pengambilan 2-3 cm pada fundus dilakukan mikrokuretase kemudian sampel dimasukkan dalam formalin dikirim ke bagian patologi anatomi RSUP Dr. Sardjito guna pemeriksaan imunohistokimia (IHC) untuk melihat ekspresi IGF-1 dan Leptin.

### **3.10. Metode Pemeriksaan**

Beragam metode dipergunakan dalam proses pemeriksaan untuk melihat ekspresi dan polimorfisme. Sedangkan untuk melihat biopsi endometrium masuk ke dalam fase proliferasi atau fase sekresi dilakukan dating endometrium (Kresno, 2010).

#### **3.10.1 Imunohistokimia untuk Pemeriksaan Kadar IGF-1**

Penelitian ini menggunakan mouse monoclonal antibody IGF-1 produksi Visionbiosystem Novocastra yang spesifik untuk pemeriksaan antigen manusia. Reagen yang digunakan untuk imunohistokimia dan pengamatan hasil dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Jaringan blok parafin dipotong dengan ketebalan 3 mikron. Letakkan diatas ob glass Poly L Lysin.

- b. Letakkan obyek glass di inkubator suhu 45 derajat C ,biarkan semalam.
- c. Diparafinasi
- d. Cuci dengan air kran mengalir,cuci dengan aguadest.
- e. Inkubasi dengan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% selama 15 menit.
- f. Cuci dengan air kran mengalir.Cuci dengan aquadest
- g. Untuk Leptin: Retrivel dengan Tris EDTA PH 9 selama 15 menit.
- h. Dinginkan kurang lebih selama 30 menit.
- i. Cuci PBS 2x selama 3-5 menit.
- j. Inkubasi Dengan primer anti bodi IGF-1, biarkan selama 1 jam. (1:100).
- k. Cuci PBS 2x selama 3-5 menit.
- l. Inkubasi dengan antibody sekunder atau trekkie universal link selama 20 menit.
- m. Cuci PBS 2x selama 3-5 menit.
- n. Inkubasi dengan trekkie avidin HRP selama 10 menit.
- o. Cuci PBS 2x selama 3-5 menit.
- p. Teteskan cromogen DAB ( 1:50) , biarkan selama 2 menit.
- q. Cuci air
- r. Counterstain dengan Hematoxylin mayer 2 menit.
- s. Cuci air
- t. Celupkan ke Alkohol bertingkat 70%, 96%, 100%, Xylol
- u. Mounting
- v. Data imunohistokimia dianalisis. Cara perhitungan ekspresi IGF-1 adalah melalui pengamatan sitoplasma epitel sejumlah 200 sel. Dihitung sel yang positif berwarna coklat dalam persen.

### **3.10.2. Immunohistokimia untuk Pemeriksaan Kadar Leptin**

Penelitian ini menggunakan mouse monoclonal antibody Leptin produksi Vision biosystem Novocastra yang spesifik untuk pemeriksaan antigen manusia.

Reagen yang digunakan untuk imunohistokimia dan pengamatan hasil dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



- a. Jaringan blok parafin dipotong dengan ketebalan 3 mikron. Letakkan diatas ob glass Poly L Lysin.
- b. Letakkan obyek glass di inkubator suhu 45 derajat C ,biarkan semalam.
- c. Diparafinasi
- d. Cuci dengan air kran mengalir,cuci dengan aguadest.
- e. Inkubasi dengan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% selama 15 menit.
- f. Cuci dengan air kran mengalir.Cuci dengan aquadest
- g. Untuk Leptin: Retrivel dengan Tris EDTA PH 9 selama 15 menit.
- h. Dinginkan kurang lebih selama 30 menit.
- i. Cuci PBS 2x selama 3-5 menit.
- j. Inkubasi Dengan primer anti bodi Leptin, biarkan selama 1 jam. (1:100).
- k. Cuci PBS 2x selama 3-5 menit.
- l. Inkubasi dengan antibody sekunder atau trekkie universal link selama 20 menit.
- m. Cuci PBS 2x selama 3-5 menit.
- n. Inkubasi dengan trekkie avidin HRP selama 10 menit.
- o. Cuci PBS 2x selama 3-5 menit.
- p. Teteskan cromogen DAB ( 1:50) , biarkan selama 2 menit.
- q. Cuci air
- r. Counterstain dengan Hematoxylin mayer 2 menit.
- s. Cuci air
- t. Celupkan ke Alkohol bertingkat 70%, 96%, 100%, Xylol
- u. Mounting
- v. Data imunohistokimia dianalisis. Cara perhitungan ekspresi Leptin adalah melalui pengamatan sitoplasma epitel sejumlah 200 sel. Dihitung sel yang positif berwarna coklat dalam persen.

### **3.10.3. Dating endometrium**

*Dating* endometrium dilakukan untuk melihat fase proliferasi atau fase sekresi pada endometrium. Siklus endometrium terbagi 2 fase :

Fase Proliferasi:

- Awal (hari ke 4 hingga 7): Tipis, regenerasi epitel permukaan lurus, pendek, kelenjar sempit, jaringan stroma kompak dengan beberapa aktifitas mitosis dan nucleus besar
- Pertengahan (hari ke 8 hingga 10): epitel permukaan lebih panjang, kelenjar berkelok, jaringan stroma edema, beberapa mitosis dalam nucleus stroma
- Akhir (hari ke 11 hingga 14): permukaan bergelombang, kelenjar berkelok yang memperlihatkan pertumbuhan aktif dan stratifikasi semu, kerapatan sedang, pertumbuhan stroma aktif.

Fase sekresi:

- 36 hingga 48 jam setelah ovulasi: tidak terdapat perubahan tampilan mikroskopik.
- hari ke 16 : tampilan epitel bervakuola.
- hari ke 17: baris nukleus yang teratur dengan sitoplasma homogen di atasnya .
- hari ke 19: sedikit vakuola, adanya sekresi intraluminal.
- hari ke 20: puncak sekresi intraluminal asidofili.
- hari ke 21: tampilan jaringan edema lebih nampak dari pada jaringan kasar.
- hari ke 22: edema mencapai puncaknya.
- hari ke 23: arteri spiralis menjadi sangat menonjol.
- hari ke 24: kumpulan sel pradesidua nampak di sekitar arteri.
- hari ke 25: munculnya pradesidua di bawah epitel permukaan.
- hari ke 26: munculnya pradesidua sebagai lembaran sel solid yang terbentuk dengan baik, munculnya polinuklear infiltrasi sel.
- hari ke 27: infiltrasi polinuklear menjadi dominan, area nekrosis lokal dan hemorag mulai nampak.
- hari ke 28: nekrosis dan hemorag menonjol.

### **3.11. Analisis Data dan Uji Statistik**

Rencana analisis data menggunakan software program *SPSS 22.0* dengan langkah-langkah sebagai berikut:

#### **1. Analisis univariat**

Menggambarkan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti dengan menggunakan distribusi frekwensi dan presentase masing-masing kelompok, selanjutnya data ditampilkan dalam bentuk tabel dan narasi.

## 2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengidentifikasi ada tidaknya hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat, dan variabel terikat dengan variabel luar. Uji statistik menggunakan chi square untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara 2 variabel dengan confidence interval (CI) 95%. Dilakukan uji t untuk menguji apakah rerata sampel yang diambil dari kelompok pasien endometriosis berbeda secara bermakna dengan suatu nilai atau dengan rerata populasi yang lainnya dalam hal ini adalah kelompok pasien normal sebagai kontrol.

## 3. Analisis Multivariat

Analisis multivariabel digunakan untuk mengetahui hubungan variabel bebas dan variabel terikat yang dikontrol dengan variabel luar, dalam perhitungannya menggunakan model regresi linier.

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1. Karakteristik Penelitian**

Penelitian dilakukan di RSUD Dr Moewardi Surakarta. Pengambilan subjek penelitian dilakukan dari tanggal 15 November 2016. Subjek penelitian adalah 60 pasien. Dimana semua subjek telah menandatangani surat persetujuan berpartisipasi dalam kegiatan penelitian yang akan dilakukan. Yang dibagi menjadi dua kelompok. Dengan 30 pasien endometriosis dan 30 pasien normal sebagai kontrol. Penelitian telah mendapat persetujuan Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dan Rumah Sakit Umum Daerah Dr Moewardi.

#### **4.2. Analisis Univariat**

Tabel 2 berikut ini memperlihatkan data demografi subjek penelitian baik kelompok pasien endometriosis maupun kelompok pasien normal sebagai kontrol. Berdasarkan usia, subjek terbagi dalam 2 kelompok yaitu < 37 dan ≥ 37 tahun. Pengelompokan usia didasarkan kepada pendapat bahwa mayoritas wanita yang mengalami infertilitas dengan endometriosis adalah mereka yang berusia antara 25 hingga 37 tahun, dimana biasanya endometriosis lebih sering muncul pada wanita yang mengalami keterlambatan kehamilan (Gonzales, 1996). Pengelompokan berdasar tingkat pendidikan terdiri dari mulai pendidikan dasar 9 tahun (SD hingga SMP), pendidikan lanjut (SLTA) serta Perguruan Tinggi. Jenis pekerjaan membagi subjek dalam 2 kelompok yaitu mereka yang memiliki pekerjaan secara formal dan mereka yang secara formal tidak memiliki pekerjaan. Berikut karakteristik demografi subjek penelitian:

**Tabel 1 Karakteristik Dasar Subyek Penelitian**

Variabel		Kelompok		
		Endometriosis (n=30)	Kontrol (n=30)	Total
Pekerjaan	Tidak	9	27	36
	Bekerja	30.0%	90.0%	60.0%
	Bekerja	21	3	24
		70.0%	10.0%	40.0%
Kat_Umur	<37 tahun	23	16	39
		76.7%	53.3%	65.0%
	≥37 tahun	7	14	21
		23.3%	46.7%	35.0%
Pendidikan	SD/SMP	7	21	28
		23.3%	70.0%	46.7%
	SMA/S1	23	9	32
		76.7%	30.0%	53.3%

Tabel 1 memperlihatkan bahwa untuk kelompok endometriosis: umur rerata  $32,94 \pm 5,31$  tahun, kelompok umur < 37 tahun sejumlah 23 (76,77%), umur ≥ 37 tahun sejumlah 7 (23,3%). Pada kelompok kontrol : umur rerata  $36,19 \pm 4,80$  tahun, kelompok umur <37 tahun sejumlah 16 (53,13%), umur ≥ 37 tahun sejumlah 14 (46,87%). Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pada kelompok umur, persentase terbanyak penderita endometriosis adalah mereka yang berusia < 37 tahun dengan jumlah penderita endometriosis sebesar 76,7%.

Data subjek berdasarkan kelompok pekerjaan terlihat bahwa kelompok endometriosis, mereka yang bekerja adalah 21 (70,0%), sedangkan mereka yang tidak bekerja sejumlah 9 (30%). Pada kelompok kontrol terbanyak adalah mereka yang tidak bekerja. Kelompok kontrol yang memiliki pekerjaan berjumlah 3 orang (9,37%). Berdasar tingkat pendidikan, kelompok endometriosis yang berpendidikan SD hingga SLTP berjumlah 7 orang (23,3%) dan yang berpendidikan SLTA hingga Perguruan Tinggi berjumlah 23 orang (76,7%). Pada kelompok kontrol yang

berpendidikan SD hingga SLTP ada 21 orang (70%) dan berpendidikan SLTA hingga Perguruan Tinggi sejumlah 9 orang (30%). Dapat dilihat juga apabila diperbandingkan antara kelompok endometriosis dan kelompok kontrol dalam hal usia maka rerata umur adalah  $32,94 \pm 5,31$  dan  $36,19 \pm 4,80$ . Mereka yang berumur < 37 tahun 76,7% dan 53,13%, sedangkan yang berumur 37 tahun 40,74% dan 46,87%. Jenis pekerjaan untuk kelompok endometriosis dibanding kontrol adalah mereka yang bekerja 70% dan 10%, sedangkan yang tidak bekerja adalah 30,2% dibanding 90%. Tingkat pendidikan antara kelompok endometriosis dan kontrol adalah yang berpendidikan dasar 23,3% dan 70%, sedangkan yang berpendidikan SLTA hingga Perguruan Tinggi adalah 76,7% dibanding 30%.

### 4.3 Analisis Bivariat

#### 4.3.1. Homogenitas kedua kelompok

Untuk menilai apakah variabel yang berpengaruh tersebut memiliki peluang yang sama pada kedua kelompok, maka dianalisis dengan *chi-square test*.

**Tabel 2. Keadaan Fisik Dan Riwayat Medis Subyek Penelitian**

Variabel		Kelompok			OR	P
		Endometriosis (n=30)	Kontrol (n=30)	Total		
Gangguan Menstruasi	Tidak	22	28	50	0.196 (0.038-1.020)	0.038*
		73.3%	93.3%	83.3%		
	Ya	8	2	10		
		26.7%	6.7%	16.7%		
Riwayat Keluarga	Tidak	20	28	48	0.143 (0.028-0.724)	0.010*
		66.7%	93.3%	80.0%		
	Ya	10	2	12		
		33.3%	6.7%	20.0%		
Dating	<19	0	1	1	2.034 (1.569-2.637)	1.000
		0.0%	3.3%	1.7%		
	≥19	30	29	59		
		100.0%	96.7%	98.3%		
Dismenorea	Tidak	7	29	36	0.010 (0.001-.092)	0.000*
		23.3%	96.7%	60.0%		
	Ya	23	1	24		
		76.7%	3.3%	40.0%		
Siklus Haid	<27	4	5	9	0.769(0.185-3.198)	1.000
		13.3%	16.7%	15.0%		
	≥27	26	25	51		
		86.7%	83.3%	85.0%		
Menarce	<14	6	14	20	0.286 (0.091-.899)	0.028*
		20.0%	46.7%	33.3%		
	≥14	24	16	40		
		80.0%	53.3%	66.7%		
Obesitas	Normal	30	27	57	0.474(0.360-0.623)	0.237
		100.0%	90.0%	95.0%		
	Obes	0	3	3		
		0.0%	10.0%	5.0%		
Riwayat KB	Tidak KB	29	12	41	43.500 (5.205-363.522)	0.000*
		96.7%	40.0%	68.3%		
	KB	1	18	19		
		3.3%	60.0%	31.7%		

Tabel 2 menunjukkan homogenitas sampel antara kelompok endometriosis dan kelompok kontrol dalam hal umur, gangguan menstruasi, BMI, *dating*, siklus haid, riwayat keluarga endometriosis memiliki peluang sama untuk memberikan pengaruh terhadap reseptivitas endometrium endometriosis. Kelompok endometriosis terbagi menjadi dua yaitu kelompok yang mengalami gangguan menstruasi sebanyak 8 (26,7%) dan tidak mengalami gangguan menstruasi sebanyak 22 (73,3%). Sedangkan kelompok kontrol juga terbagi dua, yaitu mengalami gangguan menstruasi sebanyak 2 (6,7%) dan yang tidak mengalami gangguan menstruasi sejumlah 28 (93,3%).

Kelompok endometriosis terbagi dua yaitu yang mengalami dismenore sebanyak 23 (76,70%) dan yang tidak mengalami dismenore sejumlah 7 (23,30%). Sedangkan kelompok kontrol yang mengalami dismenore sebanyak 1 orang (3,70%) dan sisanya tidak mengalami dismenore 31 (77,50%). *Dating* pada kelompok endometriosis yang terjadi pada hari <19 sejumlah 0 (62,86%), pada hari 30 sebanyak 100%. Sedangkan kelompok kontrol dengan *dating* pada hari < 19 sejumlah 1 (1,7%), pada hari 19 sebanyak 29 (98,33%). Siklus haid rerata pada kelompok endometriosis adalah  $27,77 \pm 2,33$  hri, yang memiliki jumlah hari <27 sejumlah 4 (13,3%), yang 27 sebanyak 30 (52,63%). Sedangkan kelompok kontrol memiliki rerata  $27,75 \pm 2,35$ , yang memiliki jumlah hari < 27 sejumlah 5 (50,00%), yang 27 sebanyak 26 (86,7%). %. Kelompok endometriosis dengan *menarche* pada usia < 14 tahun sebanyak 6 (20,%), *menarche* usia 14 tahun ada 24 (80,0%) serta angka rerata  $15,14 \pm 2,19$ . Sedangkan kelompok kontrol, yang mengalami *menarche* pada usia < 14 tahun sebanyak 14 (46,7%), *menarche* usia 14 tahun ada 16 (66,7%), dengan angka rerata sebesar  $13,34 \pm 1,35$ . Kelompok endometriosis yang memiliki riwayat keluarga endometriosis berjumlah 10 (33,3%). Sedangkan kelompok kontrol yang memiliki riwayat keluarga endometriosis adalah 2 (6,7%) yang tidak memiliki riwayat keluarga endometriosis sejumlah 28 (93,3%).

Hasil analisis bivariat antara kelompok endometriosis dan kelompok kontrol dalam hal demografi, faktor klinis, riwayat penyakit dan epidemiologi memperlihatkan hasil yang memiliki peluang yang sama dalam hal umur, gangguan menstruasi, BMI, *dating*, siklus haid, riwayat keluarga endometriosis dengan nilai  $p > 0,05$ . Didapatkan juga perbedaan gangguan siklus menstruasi, riwayat keluarga endometriosis, *menarche*,

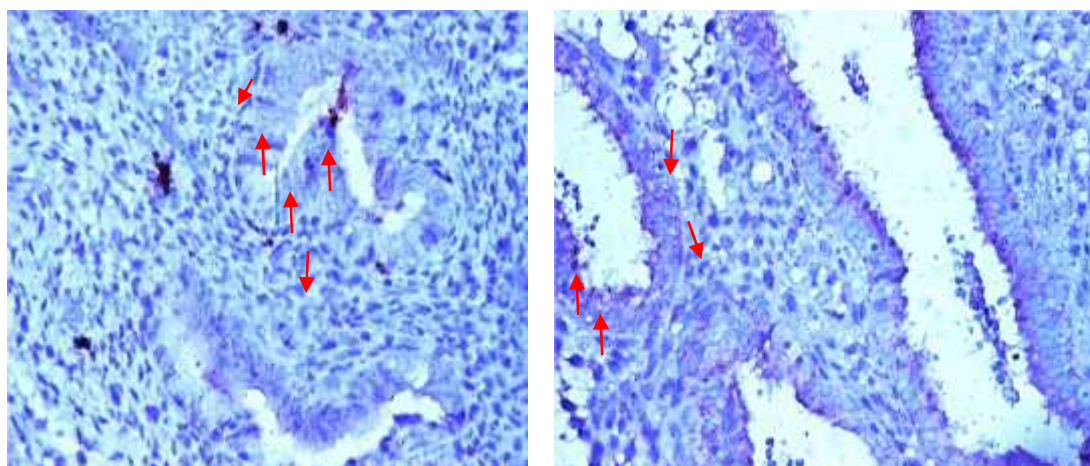


dismenore, dan riwayat penggunaan kontrasepsi pada wanita endometriosis dibandingkan dengan normal yang bermakna secara statistik. (nilai  $p < 0,05$ ).

#### 4.4. Analisis multivariat ( IGF-1 dan Leptin)

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui apakah ada hubungan yang bermakna antara dua variabel serta untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok. Tahap selanjutnya diperlukan analisis bivaria untuk melihat adanya perbedaan kadar IGF-1 dan Leptin antara kedua kelompok.

Untuk keperluan tersebut, dilakukan pemeriksaan jaringan endometrium dengan metode imunohistokimia terhadap pasien endometriosis dan pasien kontrol, kemudian dilakukan observasi menggunakan mikroskop perbesaran 40X10 untuk mendapatkan gambaran kadar IGF-1 dan Leptin secara visual sebagaimana nampak di bawah ini.



A. kontrol

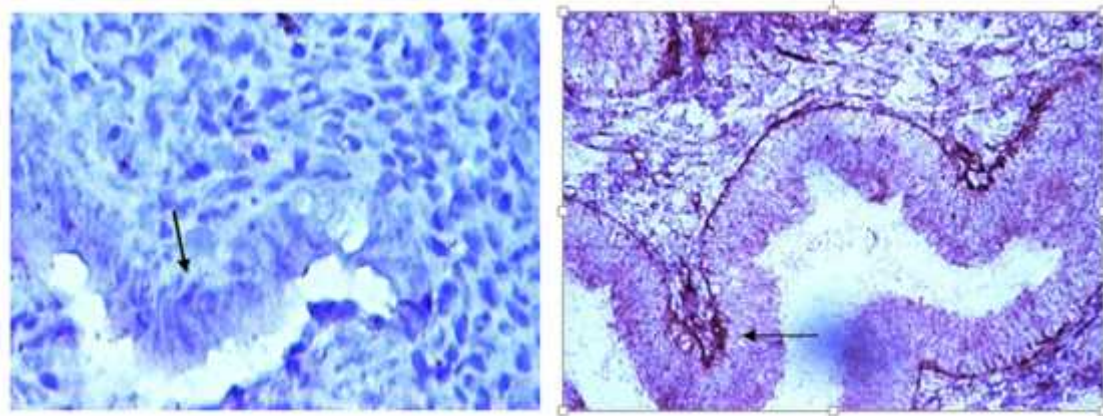
B. endometriosis

Gambar 14. Ekspresi kadar IGF-1

Tampak A Imunohistokimia IGF-1 kelompok kontrol. B imunohistokimia endometriosis, warna coklat pada sitoplasma glandular dan stroma pada kontrol sedangkan glandular dan stroma endometriosis sitoplasma jernih. Diperiksa melalui mikroskop dengan pembesaran 40x 10.

Gambar 17 memperlihatkan hasil imunohistokimia IGF-1 terekspresi pada permukaan mukosa dinding endometrium pada fase sekresi memperlihatkan bahwa kelompok pasien endometriosis memiliki ekspresi yang lebih rendah dibandingkan

kelompok kontrol (Gambar 17), hal ini terlihat pada ekspresi IGF-1 pada sitoplasma yang berwarna lebih jernih dibandingkan dengan kontrol yang berwarna coklat.



A. Kontrol

B. Endometriosis

Gambar 15. Ekspresi kadar Leptin

Tampak A Imunohistokimia Leptin kelompok kontrol. B Imunohistokimia endometriosis, warna coklat pada sitoplasma glandular dan stroma, sedangkan glandular dan stroma kontrol sitoplasma jernih. Diperiksa melalui mikroskop dengan pembesaran 40x 10. Hasil imunohistokimia ekspresi Leptin epitel luminal dan glandular endometrium pada fase sekresi pada pasien endometriosis didapatkan hasil ekspresi yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Terlihat ekspresi Leptin sitoplasma yang berwarna coklat (Gambar 18). Dari hasil imunohistokimia, dilakukan analisis uji bivariat untuk melihat perbedaan ekspresi kadar IGF-1 dan Leptin antara kedua kelompok pasien. Analisis bivariat dilakukan untuk mengidentifikasi ada tidaknya hubungan antar kadar IGF-1 dan Leptin, antar endometriosis dengan kontrol. Hasil uji analisis bivariat dengan uji *Mann-Whitney* nampak pada tabel sebagai berikut:

**Tabel 3 Analisis Bivariat Hubungan Endometriosis Terhadap ekspresi IGF-1 dan Leptin.**

Variabel Independen	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>	Mann-Whitney Test
		P Value
Leptin	0.000	0.005*
IGF-1	0.000	0.013*

Tabel 3 memperlihatkan hasil uji *Mann-whitney* ekspresi kadar IGF-1 pada wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan wanita normal, dimana terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik dengan. Ekspresi kadar Leptin pada wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan wanita normal dari hasil uji Mannwhitney juga memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik.

**Tabel 4. Analisis Multivariat Regresi Linier Pengaruh Endometriosis dan Variabel Luar Terhadap Ekspresi IGF-1 Endometrium.**

Variabel Independen	OR	(CI 95.0%)	P
Endometriosis (IGF-1 (Model 1)	25.333	(5.433 - 45.234)	0.013*
Endometriosis (IGF-1 (Model 2)	0.125	(-54.367 - 54.617)	0.996
Pekerjaan	5.343	(-22.462 - 33.148)	0.701
Usia	-4.313	(-28.668 - 20.043)	0.723
Pendidikan	-3.984	(-31.749 - 23.782)	0.774
Gangguan Menstruasi	2.530	(-30.606 - 35.666)	0.879
Riwayat Keluarga	-2.251	(-36.629 - 32.128)	0.896
Dating Endometrium	9.365	(-79.497 - 98.227)	0.833
Dismenore	6.695	(-25.131 - 38.522)	0.674
Stadium Endometriosis	6.359	(-5.504 - 18.223)	0.286
Menarche	12.473	(-15.987 - 40.933)	0.382
Siklus Haid	27.745	(-5.193 - 60.682)	0.097
Obesitas	-25.612	(-80.727 - 29.503)	0.355
Riwayat Kontrasepsi	4.681	(-27.091 - 36.454)	0.768

Uji multivariat variabel luar dan endometriosis terhadap ekspresi IGF-1 pada tabel 4 di atas memperlihatkan adanya hasil yang bermakna secara statistik. Tabel 4 model 1 memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik pengaruh endometriosis terhadap ekspresi Leptin, dimana pada endometriosis ekspresi Leptin meningkat 25,3 kali dengan nilai  $p = 0,013$  dengan CI 95% (5.433 - 45.234). Demikian juga pada Tabel 4 model 2 juga memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna pengaruh endometriosis terhadap ekspresi IGF-1 dengan

mempertimbangkan seluruh variabel luar yang ada, dimana pada endometriosis ekspresi IGF-1 meningkat 0,125 kali dengan nilai  $p = 0.996$  dengan CI 95% (-54.367 -54.617)

**Tabel 5. Analisis Multivariat Regresi Linier Pengaruh Endometriosis dan Variabel Luar Terhadap Ekspresi Leptin Endometrium.**

Variabel Independen	OR	(CI 95.0%)		P
Endometriosis →Leptin	30.333	(10.686-	49.981)	0.005*
Endometriosis →Leptin	33.752	(-18.010	85.514)	0.196
Pekerjaan	2.129	(-24.820	29.077)	0.874
Usia	-2.853	(-25.971	20.266)	0.805
Pendidikan	2.643	(-28.302	33.587)	0.864
Gangguan Menstruasi	15.630	(-17.036	48.296)	0.341
Riwayat Keluarga	12.331	(-71.729	96.391)	0.769
Dating Endometrium	-42.500	(-78.641	-6.358)	0.022
Dismenore	7.666	(-6.164	21.497)	0.270
Stadium Endometriosis	-1.861	(-33.103	29.381)	0.905
Menarche	-.242	(-26.701	26.216)	0.985
Siklus Haid	8.668	(-45.218	62.554)	0.748
Obesitas	-9.418	(-40.106	21.270)	0.540
Riwayat Kontrasepsi	33.752	(-18.010	85.514)	0.196

Uji multivariat variabel luar dan endometriosis terhadap ekspresi Leptin pada tabel 4 di atas memperlihatkan adanya hasil yang bermakna secara statistik. Tabel 5 model 1 memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik pengaruh endometriosis terhadap ekspresi Leptin, dimana pada endometriosis ekspresi Leptin meningkat 30,3 kali dengan nilai  $p = 0,003$  dengan CI 95% (10.686 - 49.981). Demikian juga pada Tabel 4 model 2 juga memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik pengaruh endometriosis terhadap ekspresi Leptin dengan mempertimbangkan seluruh variabel luar yang ada, dimana pada endometriosis ekspresi Leptin meningkat 33.752 kali dengan nilai  $p = 0.196$  dengan CI 95% (-18.010 85.514).

**Tabel 6. Membandingkan pengaruh IGF-1 dan Leptin sebagai faktor terjadinya gangguan reseptivitas endometrium**

Variabel Independen	OR	(CI 95.0%)	P
Endometriosis → IGF-1	25.333	(5.433 - 45.234)	0.013*
Endometriosis → Leptin	30.333	(10.686- 49.981)	0.005*

Dari tabel 6 diatas dapat disimpulkan Leptin lebih baik untuk menjadi biomarker pada reseptivitas endometrium endometriosis dimana didapatkan odds ratio lebih tinggi dibandingkan IGF-1. Akan tetapi keduanya baik Leptin dan IGF-1 memperlihatkan adanya hasil yang bermakna yakni dengan  $p < 0.05$ .

**Tabel 7. Membandingkan pengaruh Leptin dan IGF-1 sebagai faktor terjadinya gangguan reseptivitas endometrium dengan mempertimbangkan variabel luar.**

Variabel Independen	OR	(CI 95.0%)	P
Endometriosis → IGF-1	0,125	(-54.367 - 54.617)	0.996
Endometriosis → Leptin	33.752	(-18.010 85.514)	0.196

Dari tabel 7 diatas menjelaskan bagaimana IGF-1 dan Leptin tidak terpengaruh meskipun telah dihubungkan dengan variabel luar, namun secara statistik tidak bermakna

#### 4.5. Pembahasan

Implantasi endometrium dikontrol oleh mekanisme interaksi yang kompleks antara embrio dan endometrium. Dialog ini bisa terjadi apabila terdapat sinkronisasi antara oosit, maturasi endometrium diikuti oleh orientasi blastokis ke dalam dinding endometrium yang dimulai dengan aposisi, adesi serta invasi ke dalam dinding endometrium .Sehingga implantasi embrio merupakan hasil dari berbagai proses yang kesemuanya berjalan dengan baik meliputi adesi seluler, invasi. Mekanisme pengaturan sistem imun yang beberapa diantaranya diatur melalui proses genetik oleh hormon-hormon ovarium.

Sepanjang siklus haid, endometrium pada dasarnya menolak embrio. Supaya kondisi endometrium tersebut dapat berbalik serta memungkinkan adanya proses implantasi maka diperlukan upaya fisiologi. Selama awal siklus menstruasi kadar estrogen meningkat sehingga meningkatkan proliferasi sel endometrium. Pada saat terjadi ovulasi, kadar progesterone yang dikeluarkan oleh folikel yang mengalami luteinasi mengarah kepada diferensiasi sel sehingga endometrium dalam keadaan mature serta optimal untuk implantasi embrio.

Endometrium yang reseptif dan berfungsi merupakan hal yang penting dan komplek bagi implantasi embrio. Selama siklus menstruasi, endometrium mengalami perubahan biologi maupun morfologi, dalam masa tersebut endometrium dipersiapkan untuk berinteraksi dengan embrio, sehingga terjadi keberhasilan implantasi. Begitu semua perubahan biologis telah adekuat, embrio mampu adesi, invasi ke dalam endometrium, dan akhirnya berimplantasi.

Pemeriksaan ultrasonografi untuk ketebalan dan tampilan endometrium merupakan cara yang mudah untuk menilai perubahan morfologi yang muncul selama fase folikuler, digunakan sebagai tolok ukur untuk memprediksi keberhasilan implantasi. Beberapa studi melaporkan hubungan yang kuat antara ketebalan endometrium dengan keberhasilan implantasi.

Beberapa laporan gagal melihat hubungan tersebut. Ketebalan minimal endometrium yang adekuat untuk keberhasilan implantasi, saat diukur pada akhir fase proliferasi, bervariasi antara penelitian satu dengan yang lain, dengan kisaran antara 6-8 mm. Endometrium yang tipis tidak responsif sulit untuk menanganinya. Sehingga diperlukan kajian terhadap reseptivitas endometrium, khususnya dalam hal *biomarker* yang berperan dalam reseptivitas endometrium.

Reseptivitas endometrium secara fisiologi ditandai adanya pinopoda, tonjolan khusus pada permukaan membran epitel endometrium (Achache and Revel, 2006, Stavreus-Evers *et al.*, 2001), sebagai tanda reseptivitas endometrium secara morfologis. Ekspresi pinopoda terbatas pada periode yang singkat, maksimum 2 hari pada siklus menstruasi, saat *window of implantation*.

Perlekatan blastokis diperlihatkan muncul pada puncak pinopoda endometrium (Quinn and Casper, 2009).

#### 4.5.1. Pembahasan Hipotesa 1: Kadar IGF-1

Hasil penelitian memperlihatkan kadar IGF-1 pada endometriosis lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil uji beda kadar bahwa ekspresi IGF-1 pada endometriosis berbeda dengan kelompok kontrol. Tingginya ekspresi IGF-1 ini akan berpengaruh pada proses adesi embrio untuk berimplantasi. Hasil uji Mann-Whitney memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara endometriosis terhadap ekspresi IGF-1.

Hasil uji regresi logistic endometriosis terhadap ekspresi IGF-1 memiliki angka kejadian terhadap endometriosis dengan  $OR=25,333$   $CI\ 95\%=5,433-45,234$   $p=0,013$ . Sedangkan hasil uji regresi logistik IGF-1 dengan mempertimbangkan variabel luar *menarche*, dismenorea memiliki angka kejadian terhadap endometriosis dengan  $OR=6,695$ ;  $CI\ 95\%=25,131-38,522$ ;  $p=0,674$ . Hasil analisa regresi linier dengan mempertimbangkan juga variabel luar sebagaimana terlihat pada tabel 5 memperlihatkan bahwa IGF-1 pada endometriosis memberikan angka kejadian endometriosis dengan nilai 25,33 kali. Dapat disimpulkan bahwa IGF-1 berperan dalam reseptivitas endometrium endometriosis. Hipotesis 1 terbukti bahwa ekspresi IGF-1 wanita endometriosis lebih tinggi dan berbeda secara bermakna dibandingkan ekspresi IGF-1 wanita normal. Nilai rerata ekspresi IGF-1 pada wanita endometriosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita normal akan mengganggu saat invasi

Dapat disimpulkan bahwa dengan pertimbangan variabel luar maupun tidak, IGF-1 tetap bermakna sebagai *biomarker* tingkat reseptivitas endometrium. Peran IGF-1 sebagai *biomarker* didalam implantasi terlihat pada fase proliferasi dan fase sekresi dimana ekspresi IGF-1 meningkat pada saat *window of implantation* karena pengaruh progesteron. Dengan melihat hasil, bahwa IGF-1 menurun pada endometriosis, maka perlu dipertimbangkan pemberian progesteron untuk meningkatkan ekspresi IGF-1 (Chen *et.al.*, 2011). Perubahan ekspresi IGF-1 akan mengakibatkan gangguan pada proses invasi embrio ke dalam dinding endometrium. Beberapa studi telah dilakukan dengan

harapan mampu meningkatkan reseptivitas endometrium melalui rekombinan human IGF-1.

Terjadinya endometriosis dari regulasi estrogen adalah aktivasi Ras protein melalui ERK (Extracellular regulated kinase). ERK akan mengikat reseptor IGF-1 untuk menstimulasi fosforilasi dan sebagai transmisi sinyal untuk mengaktifkan protein ERK. Stroma sel pada endometrium memproduksi IGF-1 dan membentuk reseptor untuk IGF-1 pada membran plasma. Hal ini dibuktikan didalam penelitian pasien endometriosis dan kanker endometrium, bahwa regulasi IGF-1 oleh estrogen dan stimulasi autokrin melalui reseptor IGF-1 dengan peranan ERK, yang penting untuk proses proliferasi dari sel. Pada pasien endometriosis terjadi proses proliferasi yang berlebihan oleh karena overekspresi dari IGF-1, sehingga terjadi peningkatan kadar IGF-1. Peningkatan kadar IGF-1 menyebabkan ketidakseimbangan kondisi endometrium, sehingga mempengaruhi reseptivitas endometrium, sehingga mengganggu proses implantasi (Rita, Moura, Junior, Gurillo, 2016)

Penelitian tentang endometriosis untuk membandingkan proses fisiologi pada endometrium pada wanita yang terkena endometriosis. Penelitian tersebut telah mengidentifikasi beberapa anomali dalam genetik, lingkungan, angiogenik, endokrin, mekanisme metabolik, serta mekanisme imunologi (De Joliniere, Ayoubi, Gianaroli, Dubuisson, Gogusev, Feki, 2014). Pengaruh hormon-hormon pertumbuhan salah satunya IGF-1, mempunyai peranan didalam perkembangan endometriosis (Rita, Moura, Junior, Gurillo, 2016). IGF-1 diperlukan untuk perkembangan siklus sel dan menjadi hormon transformasi untuk sel menjadi keganasan. Pada wanita pre menopause dan pasca menopause dengan kadar IGF-1 tinggi, meningkatkan resiko yang lebih tinggi untuk terjadinya endometriosis, kanker serviks, ovarium, dan endometrium (Singh, 2011).



#### 4.5.2 Pembahasan Hipotesa 2 : Kadar Leptin

Ekspresi Leptin pada tabel 3 terlihat bahwa Leptin lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Hasil uji beda kadar bahwa ekspresi Leptin pada endometriosis berbeda dengan kelompok kontrol. Tingginya ekspresi Leptin ini akan berpengaruh pada proses adesi embrio untuk berimplantasi (Andrea Prestes Nácul *et al*, 2013). Hasil uji Chi-square untuk melihat ekspresi Leptin sangat bermakna. Tabel 4 memperlihatkan hasil uji Leptin terhadap endometriosis dimana Leptin memiliki 30 kali untuk kejadian endometriosis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar Leptin pada kelompok penderita endometriosis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada pasien endometriosis ekspresi Leptin lebih tinggi dibanding kelompok kontrol.

Leptin memiliki tiga sumber utama yakni di blastokista, darah, dan di endometrium. Leptin umumnya dalam jumlah besar di blastokista pada saat proses adesi implantasi dan akan berikatan dengan reseptor leptin ob-R dan ob-L di endometrium. Hasil regresi linear Leptin dengan mempertimbangkan variabel luar, dismenore memiliki risiko terhadap kejadian endometriosis dengan nilai  $OR=30$ ;  $CI\ 95\%=0,050-0,803$ ;  $p=0,003$ . Hal ini terlihat bahwa LEPTIN memiliki pengaruh pada reseptivitas endometrium. Hal ini disebabkan karena Leptin bebas yang berada di endometrium mengganggu proses ikatan antara leptin di blastokista dengan reseptor leptin di endometrium, sehingga leptin bebas di endometrium ini berperan sebagai kompetitor leptin yang berasal dari blastokista.

Ekspresi Leptin yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol menyebabkan perbedaan reseptivitas endometrium. Ekspresi Leptin yang terlalu tinggi pada pasien endometriosis mempengaruhi adanya perubahan adesi embrio saat implantasi ke dinding endometrium. Leptin salah satu biomarker yang perlu diperhatikan pada saat adesi blastokis ke dalam dinding endometrium. Terdapat banyak faktor penting yang melokalisasi interaksi antara blastokis manusia dan endometrium sebelum implantasi, diantaranya adalah TGF- $\beta$  1, MUC-1, Leptin, VEGF dan lain-lain.

Blastokis bisa juga menginduksi pembelahan epitel endometrium Leptin pada tempat implantasi. Ditempat terjadinya implantasi terbentuk zona kecil epitel luminal yang adesif, sementara itu sisanya tetap non adesif. Terdapat beberapa aspek yang meregulasi uterus menjadi reseptif untuk perlekatan blastokis. Membran glykoprotein terdapat dalam jumlah besar saat fase nonreseptif kehamilan dan dapat berfungsi sebagai faktor anti adesi (Aplin, 2004). Oleh karena itu perlu dipertimbangkan dilakukan deteksi dini Leptin untuk meningkatkan keberhasilan implantasi.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1.Simpulan**

1. Terdapat perbedaan ekspresi IGF-1 terkait dengan reseptivitas endometrium pada wanita endometriosis dibandingkan dengan wanita normal, dimana ekspresi IGF-1 pada pasien endometriosis lebih tinggi dan bermakna secara statistik dengan nilai  $p < 0,05$
2. Terdapat perbedaan ekspresi Leptin terkait dengan reseptivitas endometrium pada wanita endometriosis dibandingkan dengan wanita normal, dimana ekspresi Leptin pada pasien endometriosis lebih tinggi dan bermakna secara statistik dengan nilai  $p < 0,05$

Pada pemeriksaan defek reseptivitas endometrium endometriosis, Ekspresi IGF-1 dan Leptin perlu mendapat perhatian. Penderita endometriosis mengalami gangguan reseptivitas endometrium khususnya pada saat invasi yang disebabkan peningkatan ekspresi IGF-1 dan Leptin.

#### **5.2. Saran**

1. Perlu dikembangkan penelitian lebih lanjut untuk pemanfaatan IGF-1 dan Leptin bukan hanya sebagai *marker* untuk mengetahui tingkat reseptivitas endometrium penderita endometriosis melalui pemeriksaan IHC, namun juga bisa digunakan sebagai terapi, bagi pasien endometriosis yang mengalami gangguan reseptivitas endometrium.
2. Penanganan endometriosis berdasarkan hasil pemeriksaan *marker*. Ekspresi IGF-1 dan Leptin yang meningkat dapat dilakukan terapi untuk menurunkan kadarnya pada saat invasi, desidualisasi, dan adesi.
3. Endometriosis merupakan penyakit yang sering menimbulkan infertilitas dan mengganggu reseptivitas endometrium. Oleh karena itu pemeriksaan sedari awal diperlukan sehingga penyakit dapat terdeteksi dini. Karena deteksi dini gangguan reseptivitas endometrium diharapkan dapat menurunkan angka kegagalan implantasi.

### Daftar Pustaka

- Ana Cervero, (2004). The Leptin System during Human Endometrial Receptivity and Preimplantation Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(5):2442–2451
- Achahe, H. Revel, A, (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reprod update*, 12 (6): 731-46
- Andrea Prestes NÁCul, (2013). Gene Expression of Leptin and Long Leptin Receptor Isoform in Endometriosis: A Case-Control Study. *Obstetrics and Gynecology International*, Volume 2013, Article ID 879618, 9 pages
- Bulun, S. E. (2009). Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 360(3), 268–79. <http://doi.org/10.1056/NEJMra0804690>
- [Budiastuti Uki Retno. \(2012\). Reseptivitas Endometrium Penderita Endometriosis : Kajian Biomolekuler : Ekspresi Mucin-1, LIF, COX-2 dan Polimorfisme Gena Mucin-1, COX-2, DIS146-H-2012, Universitas Gajah Mada](#)
- Carolina Zendron, (2014). Increased expression of the leptin receptor in human ovaries affected by endometrioma and detection of high levels of leptin in the ovarian endometriomal fluid, Zendron *et al.* *Journal of Ovarian Research* 2014, 7:2
- Chen, S. L., Wu, F. R., Luo, C., Chen, X., Shi, X. Y., Zheng, H. Y. & Ni, Y. P. (2010) Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*, 8:30.
- De Joliniere JB, Ayoubi JMB, Gianaroli L, Dubuisson JB, Gogusev J, Feki A, (2014). Endometriosis : a new cellular and molecular genetic approach for understanding the pathogenesis and evolutivity. Maternity and Surgical Department of Gynecology HFR Fribourg Switzerland
- Ghazal, S., McKinnon, B., Zhou, J., Mueller, M., Men, Yang, Taylor, H. S. (2015). H19 lncRNA alters stromal cell growth via IGF signaling in the endometrium of

- women with endometriosis. *EMBO Molecular Medicine*, 7(8), 996–1003.  
<http://doi.org/10.15252/emmm.201505245>
- Gipson, I., K., Blalock, T., Tisdale, A., Spurr-Michaud, S., Allcorn, S., Stavreus-Evers, & Gemzell, K. (2008) MUC16 is lost from the uterodome(pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is barrier to trophoblast adherence. *Biol Reprod*, 78 (1): 134-42
- Hoon Kyu Oh, (2013). Leptin receptor is induced in endometriosis and leptin stimulates the growth of endometriotic epithelial cells through the JAK2/STAT3 and ERK. *Molecular Human Reproduction*, Vol.19, No.3 pp. 160–168, 2013
- Kang, Y.-J., Lees, M., Matthews, L. C., Kimber, S. J., Forbes, K., & Aplin, J. D. (2015). MiR-145 suppresses embryo-epithelial juxtacrine communication at implantation by modulating maternal IGF1R. *Journal of Cell Science*, 128(4), 804–14. <http://doi.org/10.1242/jcs.164004>
- Kao, L., C., Germeyer, A., Tulac, S., Lobo, S., Yang, J., P., Taylor, R., N., Osteen, K., Lessey. (2003) Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*, 144(7):2870-81
- Keating GM, (2008). Mecasermin. *BioDrugs*, 22: 177
- Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., Hummelshoj, L., Prentice, A. & Saridogan, E. (2005) ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 20 (10): 2698-704.
- Kresno SB, (2010) *Imunologi: Diagnosis dan prosedur Laboratorium*, Badan Penerbit fakultas Kedokteran Universitas Indonesia edisi 5: 118-119
- Lessey, B. A. (2011). Assessment of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*, 96(3), 522–9. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1095>

- Liu, H., Wang, J., Wang, H., Tang, N., Li, Y., Achache, Y., & Hao, T. (2015). Correlation between matrix metalloproteinase-9 and endometriosis, 8(10), 13399–13404.
- Macer, M. L., & Taylor, H. S. (2012). Endometriosis and Infertility. A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*.
- Mahajan, N. (2015). Endometrial receptivity array: Clinical application. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8(3), 121–9. <http://doi.org/10.4103/0974-1208.165153>
- Merritt M, Strickler H, Einsten M, Yang H, Sherman M, Wentzensen N, Brouwer-Visser J, Jose Cossio M, Whitney KD, Yu H, Gunter M, Huang G. (2015). Insulin/ IGF and hormone axes in human endometrium and associations with endometrial cancer risk factor. *Cancer Causes Control*, 27:737-748
- Oepomo Tedja D, 2012 Endometriosis, UNS PRESS. (2): 7-29
- Qiu, L., Wang, S., Lang, J. H., Shen, K., Huang, H. F., Pan, L. Y., (2013). The occurrence of endometriosis with ovarian carcinomas is not purely coincidental. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170(1), 225–228. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.015>
- Quinn, C. E. & Casper, R. F. (2009). Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*, 15 (2): 229-36.
- Rashid, N. A., Lalitkumar, S., Lalitkumar, P. G., & Gemzell-Danielsson, K. (2011). Endometrial receptivity and human embryo implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 66(SUPPL. 1), 23–30. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01048.x>
- Rita Silva de Cassia, Moura K, Junior C, Gurillo L. (2016). Estrogen signalling in the proliferative endometrium: Implication in endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62(1):72-77.
- RSUD Dr Moewardi (2014). Data Sekunder Pusat Rekam Medis RS Dr Moewardi

- Ruan, Y. C., Chen, H., & Chan, H. C. (2014). Ion channels in the endometrium: regulation of endometrial receptivity and embryo implantation. *Human Reproduction Update*, 20(4), 517–29. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmu006>
- Rutanen, E. M. (2000). Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 15 Suppl 3, 173–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041233>
- Singh M, Chaudry P, Asselin E, (2011). Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *Journal of Endocrinology*, 210, 5-14.
- Zhang, A., Xu, B., Sun, Y., Lu, X., Niu, Z., Chen, Xu, C. (2012). The effect of human cumulus cells on the maturation and developmental potential of immature oocytes in ICSI cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 29(4), 313–319. <http://doi.org/10.1007/s10815-012-9712-3>
- Zhang, S,. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Molecular Aspects of Medicine* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.011>



**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**  
**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

**Dr. Moewardi General Hospital**  
RSUD Dr. Moewardi

**School of Medicine SebelasMaret University**  
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret



**ETHICAL CLEARANCE**  
**KELAIKAN ETIK**

Nomor : 1021 / XII / HREC /2016

**The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas**

Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

**Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify**  
Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

**That the research proposal with topic :**  
Bahwa usulan penelitian dengan judul

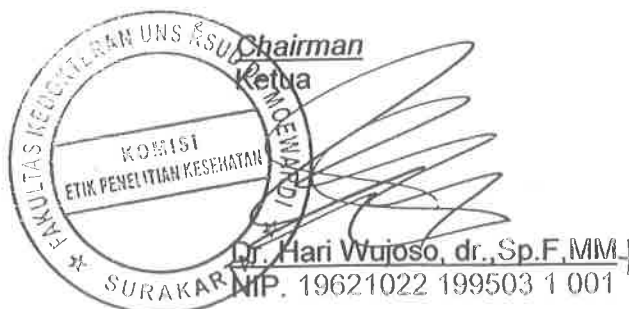
GAMBARAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM PADA PASIEN ENDOMETRIOSIS  
(STUDI PERBEDAAN EKSPRESI IGF-1 DAN LEPTIN PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS  
DAN NORMAL)

**Principal investigator** : dr. Kautsar Heridho  
Peneliti Utama S581108014

**Location Of Research** : RSUD dr Moewardi  
Lokasi Tempat Penelitian

**Is ethically approved**  
Dinyatakan laik etik

Issued on : 14 Desember 2016







PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH  
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,  
Faksimile (0271) 637412 Email :  
Website : rsmoewardi.jatengprov.go.id

Surakarta, 19 Desember 2016

Nomor : 1-153 /DIK/ XII / 2016  
Lampiran : -  
Perihal : Pengantar Penelitian

Kepada Yth. :

1. Ka. Instalasi Rekam Medik
2. Ka. Ruang Poliklinik Obsgyn

RSUD Dr. Moewardi  
di-

SURAKARTA.

Memperhatikan Surat dari KPS PPDS Obsgyn FK-UNS Surakarta, nomor : 14.524/UN27.06.7.1/PP/2016; Perihal Permohonan Ijin Penelitian dan Disposisi Direktur tanggal 05 November 2016, maka dengan ini kami menghadapkan mahasiswa:

**Nama** : Kautsar Heridho, dr  
**NIM** : S 581108014  
**Institusi** : PPDS Obsgyn FK-UNS Surakarta

Untuk melaksanakan penelitian dalam rangka penyusunan **Tesis** dengan judul :  
**"Gambaran Reseptivitas Endometrium pada Penderita Endometriosis (Studi Perbedaan Ekspresi IGF-1 dan Leptin pada Penderita Endometriosis dan Normal"**.

Demikian untuk menjadikan pemeriksaan dan atas kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Kepala  
Bagian Pendidikan & Penelitian,

  
Slamet Gunanto, SKM. M.Kes  
NIP. 19660310 198902 1 002

Tembusan Kepada Yth.:

1. Wadir Umum RSDM (sebagai laporan)
2. Ka. Inst. Rajal
3. Arsip

*RSDM Cepat, Tepat, Nyaman dan Murah*



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH**  
**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI**

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634

Faksimile (0271) 637412 Email : [rsdm@jatengprov.go.id](mailto:rsdm@jatengprov.go.id)

Website : [rsmoewardi.jatengprov.go.id](http://rsmoewardi.jatengprov.go.id)

**PEMBERIAN INFORMASI TENTANG PENELITIAN KLINIS,  
Pemeriksaan Klinis Atau Uji Klinis**

Calon subyek penelitian			
Peneliti			
Pemberi informasi			
Penerima Informasi			
No	JENIS INFORMASI	ISI INFORMASI	TANDA (V)
1	Tujuan Penelitian		
2	Prosedur Penelitian		
3	Manfaat yang akan diperoleh		
4	Kemungkinan terjadinya ketidaknyamanan dan risiko.		
5	Prosedur alternatif		
6	Menjaga Kerahasiaan		
7	Kompensasi bila terjadi kecelakaan dalam penelitian		
8	Partisipasi berdasarkan kesukarelaan		
9	Proses persetujuan keikutsertaan sebagai subyek penelitian		
10	Proses penolakan sebagai subyek penelitian dan pengunduran diri sebagai subyek penelitian sebelum penelitian selesai.		
11	Insentif bagi subyek penelitian bila ada		
12	Kemungkinan timbul biaya bagi penjamru akibat keikutsertaan sebagai subyek penelitian.		
13	Apabila subjek mengundurkan diri dari keikutsertaan dalam penelitian, maka tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan		
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerangkan hal-hal di atas secara benar, jelas dan memberikan kesempatan untuk bertanya dan/atau berdiskusi		Pemberi informasi  (.....) Tanda tangan dan nama terang	
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerima informasi sebagaimana di atas yang saya beri tanda/paraf di kolom kanannya, telah diberi kesempatan untuk bertanya/berdiskusi dan telah memahaminya.		Penerima informasi  (.....) Tanda tangan dan nama terang	
*Bila pasien tidak kompeten atau tidak dapat menerima informasi maka penerima informasi adalah wali atau keluarga terdekat			

Kode RM : 2014 09 1 7

☐ Beri tanda (V) pada kotak yang tersedia  
(Diisi dengan lengkap dan jelas)



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH  
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI  
Jl. Kol. Soetarto-132 Surakarta 57126, Telp. 634634, Fax. 637412

PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN/INFORMED CONCENT

LABEL PASIEN

Nama Pasien : \_\_\_\_\_  
Tgl. Lahir/ Jenis Kel : \_\_\_\_\_  
No. RM : \_\_\_\_\_  
Alamat : \_\_\_\_\_

Ruang : \_\_\_\_\_

Tanggal : \_\_\_\_\_

Jam : \_\_\_\_\_

(Harap diisi atau menempelkan stiker bila ada)

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya (Diisi data pasien) :

Nama : \_\_\_\_\_  
Tanggal lahir/ Jenis kelamin : \_\_\_\_\_/ ☐ L ☐ P  
No rekam medis : \_\_\_\_\_  
Alamat : \_\_\_\_\_

Bila pasien berusia di bawah 21 tahun/ tidak dapat menerima informasi dan tidak dapat memberikan persetujuan karena alasan lain ..... sehingga tidak dapat menandatangani surat ini, pihak rumah sakit dapat mengambil kebijaksanaan dengan memperoleh tanda tangan dari orang tua, pasangan, anggota keluarga terdekat atau wali dari pasien.

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : \_\_\_\_\_  
Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : \_\_\_\_\_/ ☐ L ☐ P  
Alamat : \_\_\_\_\_  
Hubungan dengan pasien : ☐ Istri ☐ Suami ☐ Anak ☐ Ayah ☐ Ibu ☐ Lain-lain .....

Setelah memperoleh informasi baik secara lisan dan tulisan mengenai penelitian/penapisan dan informasi tersebut telah saya pahami dengan baik tentang manfaat tindakan yang akan dilakukan, keuntungan dan kemungkinan ketidaknyamanan dari penelitian yang dilakukan oleh :

Nama : \_\_\_\_\_  
Institusi : \_\_\_\_\_  
Judul : \_\_\_\_\_  
Dalam rangka : ☐ KTI ☐ Skripsi ☐ Tesis ☐ Disertas ☐ lainnya .....

Dengan ini saya menyatakan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian/penapisan. Dan apabila di kemudian hari saya merasa terganggu akibat dari proses penelitian, saya diperkenankan untuk mengundurkan diri dari keikutsertaan dalam penelitian, dan saya mendapatkan jaminan dari peneliti maupun pihak lain yang terkait dengan penelitian bahwa pengunduran dari saya tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan terhadap saya, Demikian surat pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar tanpa paksaan dari pihak manapun serta untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Peneliti

Surakarta, ..... jam .....  
Yang menyatakan

(.....)  
Tanda Tangan dan Nama Terang

(.....)  
Tanda Tangan dan Nama Terang

Kode RM : 2014 39 1 73 01

☐ Beri tanda (V) pada kotak yang tersedia  
..... (Diisi dengan lengkap dan jelas)



## CHECKLIST PENGAWASAN PENELITIAN DI RSUD Dr. MOEWARDI

Nama  
NIM/NIP/NRP  
Institusi  
Judul

Tanggal Penelitian .....s/d.....

NO	URAIAN	ADA	TIDAK
1	Peneliti: Menyajikan Identitas		
2	Kelengkapan dokumen penelitian:		
	a. Surat Ijin Penelitian		
	b. Fotokopi ethical Clearance		
	c. Form informasi penelitian khus		
	d. Persetujuan/ <i>informed consent</i>		
3	Peneliti sudah memberikan informasi & melengkapi formulir informasi penelitian yang berisi tentang		
	a. Tujuan penelitian		
	b. Prosedur penelitian		
	c. Manfaat yang akan diperoleh		
	d. Kemungkinan terjadinya ketidaknyamanan dan risiko		
	e. Prosedur alternatif		
	f. Menjaga kerahasiaan		
	g. Kompensasi bila terjadi kecelakaan dalam penelitian		
	h. Partisipasi berdasarkan kesukarelaan		
	i. Proses persetujuan keikutsertaan sebagai subyek penelitian		
	j. Proses penolakan sebagai subyek penelitian dan pengunduran diri sebagai subyek penelitian sebelum penelitian		
	k. Insentif bagi subyek penelitian bila ada		
	l. Kemungkinan timbul biaya bagi penjamin akibat keikutsertaan sebagai subyek penelitian		
	M. Apabila subyek mengundurkan diri dari keikutsertaan dalam penelitian, maka tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan		
4	Penelitian mengenakan pakaian yang sopan dan bersepatu		
5	Penelitian sudah berjalan sesuai dengan protocol penelitian		
	Jika "tidak" sebutkan		
6	Peneliti memberikan penjelasan kepada subyek penelitian, keluarga atau wali dengan baik dan sopan		
7	Apakah Penelitian berpotensi membahayakan subyek		
	Jika "ya" sebutkan		
8	Apakah terjadi KTD pada penelitian		
	Jika "ya" sebutkan		

Surakarta, .....

Tim Pengawas Penelitian

Ka. Inst/KSM/Ka. Ruang:

(.....)



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH  
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634

Faksimile (0271) 637412 Email : [rsmoewardi@jatengprov.go.id](mailto:rsmoewardi@jatengprov.go.id)

Website : [rsmoewardi.jatengprov.go.id](http://rsmoewardi.jatengprov.go.id)

**SURAT PERNYATAAN SELESAI PENGAMBILAN DATA**

yang bertanda-tangan di bawah ini \*Ka.bag / Ka.Bid / Ka.KSM / Ka. Instalasi /  
Ka.Ruang, ..... RSUD Dr. Moewardi Menyatakan bahwa peneliti  
/mahasiswa tersebut dibawah:

Nama : .....

NIM/NRP : .....

Institusi : .....

Judul : .....

Telah selesai menjalankan penelitian dan pengambilan data dengan \*(Baik / Cukup)  
Mulai .....s/d .....dalam rangka penulisan ( KTI /  
PKL / TA / Skripsi / Tesis / Desertasi/Umum)

Demikian Surat Pernyataan ini dibuat dengan sebenar-benarnya dan dalam keadaan  
sadar, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surakarta, .....

Yang Menyatakan,

(.....)

Catatan:

\* Corel yang tidak perlu



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH**  
**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI**

Jl. Kol. Soetarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,  
Faksimile (0271) 637412 Email : [rsdm@jatengprov.go.id](mailto:rsdm@jatengprov.go.id)  
Website : [rsmoewardi.jatengprov.go.id](http://rsmoewardi.jatengprov.go.id)

**SURAT PERNYATAAN KESANGGUPAN MENANGGUNG SEMUA BIAYA PENELITIAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

1. Nama : .....
2. NIP/NIM/NRP : .....
3. Instansi/ Unit Kerja : .....
4. No Telp : .....
5. Judul Penelitian : .....

Semua pembiayaan / pemeriksaan penunjang terapi di luar kebutuhan pasien (untuk tujuan penelitian) ditanggung sepenuhnya oleh peneliti.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Mengetahui  
Pembimbing,

Surakarta, .....  
Peneliti,





BUKLA INSIDEN (INTERNAL)

LABEL PASIEN

Nama Pasien

Tgl. Lahir/Jenis Kel.

No. RM

Alamat

Ruang

Penanggung biaya pasien

Tanggal Masuk RS

(Harap diisi atau menempelkan stiker bila ada)

RINCIAN KEJADIAN

1. Tanggal dan Waktu Insiden  
Tanggal : \_\_\_\_\_ Jam : \_\_\_\_\_
2. Insiden : \_\_\_\_\_
3. Kronologis Insiden : (ulis disebaliknya)
4. Jenis Insiden : ☐ CPC ☐ KRC ☐ KTC ☐ KTD ☐ Sentinel
5. Orang/Personas Yang Melibatkan Insiden\*  
☐ Karyawan ☐ Dokter ☐ Perawat ☐ Petugas lainnya  
☐ Pasien  
☐ Keluarga / Pendamping pasien  
☐ Pengunjung  
☐ Lain-lain : \_\_\_\_\_ (sebutkan)
6. Insiden terjadi pada\* :  
☐ Pasien  
☐ Lain-lain : \_\_\_\_\_ (sebutkan)  
Mis : karyawan / Pengunjung / Pendamping / Keluarga pasien, lapor ke K3 RS.
7. Insiden menyangkut pasien :  
☐ Pasien rawat inap  
☐ Pasien rawat jalan  
☐ Pasien UGD  
☐ Lain-lain : \_\_\_\_\_ (sebutkan)
8. Tempat Insiden  
Lokasi kejadian : \_\_\_\_\_
9. Insiden terjadi pada pasien : (sesuai kasus penyakit / spesialisasi)
10. Unit / Departemen terkait yang menyebabkan insiden  
Unit kerja penyebab : \_\_\_\_\_ (sebutkan)
11. Abstrak Insiden Terhadap Pasien/dampak : \_\_\_\_\_
12. Tindakan yang dilakukan segera setelah kejadian, dan hasilnya : \_\_\_\_\_
13. Tindakan dilakukan oleh\* :  
☐ Tim : terdiri dari : \_\_\_\_\_  
☐ Petugas lainnya : \_\_\_\_\_
14. Apakah kejadian yang sama pernah terjadi di Unit Kerja lain? \*  
☐ Ya ☐ Tidak  
Apabila ya, isi bagian dibawah ini.  
Kapan ? dan Langkah / tindakan apa yang telah diambil pada Unit kerja tersebut  
untuk mencegah terulangnya kejadian yang sama?

Grading Risiko Kejadian (Disi oleh atasan pelapor) :

☐ BIRU

☐ HIJAU

☐ KUNING

☐ MERAH



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH  
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,  
Faksimile (0271) 637412 Email : [rsmo@jatengprov.go.id](mailto:rsmo@jatengprov.go.id)  
Website : [rsmoewardi.jatengprov.go.id](http://rsmoewardi.jatengprov.go.id)

**SURAT PENGUNDURAN DIRI SEBAGAI SUBYEK PENELITIAN**

1. Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : .....

Alamat : .....

Jenis Kelamin : .....

Umur : .....

2. Bila pasien berusia di bawah 21 tahun/ tidak dapat menerima informasi dan tidak dapat memberikan persetujuan karena alasan lain sehingga tidak dapat menandatangani surat ini, pihak rumah sakit dapat mengambil kebijaksanaan dengan memperoleh tanda tangan dari orang tua, pasangan, anggota keluarga terdekat atau wali dari pasien.

- a. Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : .....

Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : ..... / ☐ L ☐ P

Alamat : .....

Saya menyatakan mempunyai kewenangan untuk mengambil keputusan atas subyek penelitian dari : ☐ Istri ☐ Suami ☐ Anak ☐ Ayah ☐ Ibu ☐ Lain-lain .....

Nama/ Nama Ibu kandung : .....

Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : ..... / ☐ L ☐ P

Nomor rekam medis : .....

Alamat : .....

Di rawat di : .....

Bermaksud mengundurkan diri dari keikutsertaan sebagai subyek penelitian

Demikian surat pengunduran ini kami buat untuk menjadikan maklum, atas perkenannya diucapkan terima kasih

Peneliti

Surakarta,

Responden

(.....)

(.....)  
Tanda tangan & nama terang



```

GET
FILE='C:\Users\ACER\Dropbox\penelition tesis\data spss tesis.sav'.
DATASET NAME DataSet0 WINDOW=FRONT.
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT NMP_9
  /METHOD=ENTER Endometriosis
  /RESIDUALS DUEBIN.

```

## Regression

Notes		22-Dec-2016 16:34:20
Output Created		
Comments		
Input		
Data	C:\Users\ACER\Dropbox\penelition tesis\data spss tesis.sav	
Active Dataset	DataSet1	
Filter	<none>	
Weight	<none>	
Split File	<none>	
N of Rows in Working Data File		60
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
Cases Used		Statistics are based on cases with no missing values for any variable used.

Syntax	
	REGRESSION /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT MMP__9 /METHOD=ENTER Endometriosis /RESIDUALS DURBIN.
Resources	
Processor Time	00:00:00.015
Elapsed Time	00:00:00.034
Memory Required	1788 bytes
Additional Memory Required for Residual Plots	0 bytes

{DataSet1} C:\Users\ACER\Dropbox\penelition.thesis\data spss thesis.sav

Variables Entered/Removed <sup>b</sup>			
Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Endometriosis <sup>a</sup>	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: MMP\_\_9

Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.435 <sup>a</sup>	.190	.176	35.01705	1.483

a. Predictors: (Constant), Endometriosis

b. Dependent Variable: MMP\_\_9

ANOVA<sup>b</sup>

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	16633.350	1	16633.350	13.565	.001 <sup>a</sup>
Residual	71119.233	58	1226.194		
Total	87752.583	59			

a. Predictors: (Constant), Endometriosis

b. Dependent Variable: MMP\_\_9

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Coefficients					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B
	B	Std. Error	Beta			
						Lower Bound      Upper Bound

1	(Constant)	-30.533	14.296	-2.136	.037	-59.149	-1.917
	Endometriosis	33.300	9.041	.435	.001	15.202	51.398

a. Dependent Variable: MMP\_\_9

Residuals Statistics<sup>a</sup>

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	2.7667	36.0667	19.4167	16.79051	60
Residual	-3.60667E1	63.93333	.00000	34.71903	60
Std. Predicted Value	-.992	.992	.000	1.000	60
Std. Residual	-1.030	1.826	.000	.991	60

a. Dependent Variable: MMP\_\_9

```

REGRESSION
/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT IGF__1
/METHOD=ENTER Endometriosis
/RESIDUALS DURBIN.

```

## Regression

Notes		22-Dec-2016 16:35:08
Output Created		
Comments		
Input	Data	C:\Users\ACER\Dropbox\peneltian tesis\data spss tesis.sav
	Active Dataset	<b>DataSet1</b>
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	60
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	<b>Statistics</b> are based on cases with no missing values for any variable used.
Syntax		REGRESSION /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT IGF__1 /METHOD=ENTER Endometriosis /RESIDUALS DURBIN.

Resources	Processor Time	00:00:00.063
	Elapsed Time	00:00:00.054
	Memory Required	1788 bytes
	Additional Memory Required for Residual Plots	0 bytes

[DataSet1] C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian tesis\data spss tesis.sav

Variables Entered/Removed<sup>b</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Endometriosis <sup>a</sup>	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: IGF\_\_1

Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.317 <sup>a</sup>	.101	.085	38.50399	2.062

a. Predictors: (Constant), Endometriosis

b. Dependent Variable: IGF\_\_1

**ANOVA<sup>b</sup>**

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	9626.667	1	9626.667	6.493	.013 <sup>a</sup>
Residual	85988.333	58	1482.557		
Total	95615.000	59			

a. Predictors: (Constant), Endometriosis

b. Dependent Variable: IGF\_\_1

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model	Unstandardized Coefficients		Std. Error	Beta	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B						Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	-16.500		15.719		-1.050	.298	-47.965	14.965
Endometriosis	25.333		9.942	.317	2.548	.013	5.433	45.234

a. Dependent Variable: IGF\_\_1

**Residuals Statistics<sup>a</sup>**

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N

Predicted Value	8.8333	34.1667	21.5000	12.77356	60
Residual	-3.41667E1	91.16666	.00000	38.17629	60
Std. Predicted Value	-.992	.992	.000	1.000	60
Std. Residual	-.887	2.368	.000	.991	60

a. Dependent Variable: IGF\_\_1

```

REGRESSION
/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT IGF__1
/METHOD=ENTER Endometriosis
/RESIDUALS DURBIN.

```

Regression

Notes		22-Dec-2016 16:35:18
Output Created		
Comments		
Input	Data	C:\Users\ACER\Dropbox\penelition
	Active Dataset	tesis\data spss tesis.sav
	Filter	DataSet1
	Weight	<none>
	Split File	<none>



Missing Value Handling	N of Rows in Working Data File	60
	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any variable used.
Syntax		REGRESSION /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT Leptin_ /METHOD=ENTER Endometriosis /RESIDUALS DURBIN.
Resources	Processor Time	00:00:00.140
	Elapsed Time	00:00:00.100
	Memory Required	1788 bytes
	Additional Memory Required for Residual Plots	0 bytes

[DataSet1] C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian tesis\data spss tesis.sav

Variables Entered/Removed<sup>b</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Endometriosis <sup>a</sup>		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: Leptin\_

Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.376 <sup>a</sup>	.141	.127	38.01467	1.597

a. Predictors: (Constant), Endometriosis

b. Dependent Variable: Leptin\_

ANOVA<sup>b</sup>

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	13801.667	1	13801.667	9.551	.003 <sup>a</sup>
Residual	83816.667	58	1445.115		
Total	97618.333	59			

a. Predictors: (Constant), Endometriosis

b. Dependent Variable: Leptin\_

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Std. Error	Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error					Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	-24.333	15.519			-1.568	.122	-55.399	6.732
Endometriosis	30.333	9.815		.376	3.090	.003	10.686	49.981

a. Dependent Variable: Leptin\_

Residuals Statistics<sup>a</sup>

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	6.0000	36.3333	21.1667	15.29466	60
Residual	-3.63333E1	94.00000	.00000	37.69113	60
Std. Predicted Value	-.992	.992	.000	1.000	60
Std. Residual	-.956	2.473	.000	.991	60

a. Dependent Variable: Leptin\_

```

REGRESSION
/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT TGF_B

```

/METHOD=ENTER Endometrisis

/RESIDUALS DURBIN.

## Regression

Notes		22-Dec-2016 16:36:03
Output Created		
Comments		
Input		
Data		C:\Users\ACER\Dropbox\penelition tesis\data spss tesis.sav
Active Dataset		DataSet1
Filter		<none>
Weight		<none>
Split File		<none>
N of Rows in Working Data File		60
Missing Value Handling		User-defined missing values are treated as missing.
Cases Used		Statistics are based on cases with no missing values for any variable used.

Syntax	
	REGRESSION /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT TGF_B /METHOD=ENTER Endometriosi /RESIDUALS DURBIN.
Resources	Processor Time 00:00:00.141 Elapsed Time 00:00:00.165 Memory Required 1788 bytes Additional Memory Required for Residual Plots 0 bytes

[DataSet1] C:\Users\ACER\Dropbox\penelition tesis\data spss tesis.sav

Variables Entered/Removed <sup>b</sup>			
Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Endometriosi <sup>a</sup>		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: TGF\_B

Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.307 <sup>a</sup>	.094	.079	45.98767	1.613

a. Predictors: (Constant), Endometriosis

b. Dependent Variable: TGF\_B

ANOVA<sup>b</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	12792.520	1	12792.520	6.049	.017 <sup>a</sup>
	Residual	122662.230	58	2114.866		
	Total	135454.750	59			

a. Predictors: (Constant), Endometriosis

b. Dependent Variable: TGF\_B

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Std. Error	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B					Lower Bound	Upper Bound
		Standardized Coefficients					
		Beta					

1	(Constant)	100.773	18.774		.000	63.192	138.354
	Endometriosis	-29.203	11.874	-.307	.017	-52.972	-5.435

a. Dependent Variable: TGF\_B

Residuals Statistics<sup>a</sup>

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	42.3667	71.5700	56.9683	14.72489	60
Residual	-7.15700E1	57.63334	.00000	45.59628	60
Std. Predicted Value	-.992	.992	.000	1.000	60
Std. Residual	-1.556	1.253	.000	.991	60

a. Dependent Variable: TGF\_B

```

REGRESSION
/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT MMP_9
/METHOD=ENTER Endometriosis Pekerjaan Kat_Umur Gangguan_Menstruasi Riwayat_Keluarga Dating_Dismenorea Stadium_Endometriosis Kat_
Sik
lusHaid Kat_Menarce Obes Riwayat_KB
/RESIDUALS DURBIN.

```

### Regression

#### Notes

Output Created	22-Dec-2016 16:41:11
Comments	
Input	C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian tesis\data spss tesis.sav
Data	DataSet1
Active Dataset	<none>
Filter	<none>
Weight	<none>
Split File	<none>
N of Rows in Working Data File	60
Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
Missing Value Handling	Statistics are based on cases with no missing values for any variable used.
Cases Used	



Syntax	REGRESSION /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT MMP__9 /METHOD=ENTER Endometriosis Pekerjaan_Kat_Umur Gangguan_Menstulasi Riwayat_Keluarga Dating Dismenorea Stadium_Endometriosis Kat_SiklusHaid Kat_Menarce Obes Riwayat_KB /RESIDUALS DURBIN.
Resources	Processor Time 00:00:00.047 Elapsed Time 00:00:00.029 Memory Required 6452 bytes Additional Memory Required for Residual Plots 0 bytes

[DataSet1] C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian tesis\data spss tesis.sav

Variables Entered/Removed<sup>b</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Riwayat_KB, Dating, Kat_Umur, Obes, Gangguan_Menstruasi, Kat_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat_Menarce, Riwayat_Keluarga, Stadium_Endometriosi, Dismenorea, Endometriosis <sup>a</sup>		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: MMP\_\_9

Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.611 <sup>a</sup>	.373	.213	34.20640	1.598

a. Predictors: (Constant), Riwayat\_KB, Dating, Kat\_Umur, Obes, Gangguan\_Menstruasi, Kat\_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat\_Menarche, Riwayat\_Keluarga, Stadium\_Endometriosis, Dismenorea, Endometriosis

b. Dependent Variable: MMP\_\_9

ANOVA<sup>b</sup>

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	32758.920	12	2729.910	2.333	.019 <sup>a</sup>
Residual	54993.664	47	1170.078		
Total	87752.583	59			

a. Predictors: (Constant), Riwayat\_KB, Dating, Kat\_Umur, Obes, Gangguan\_Menstruasi, Kat\_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat\_Menarche, Riwayat\_Keluarga, Stadium\_Endometriosis, Dismenorea, Endometriosis

b. Dependent Variable: MMP\_\_9

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	-26.470	77.731		-.341	.735	-182.844	129.904
Endometriosis	51.245	22.826	.670	2.245	.030	5.324	97.165
Pekerjaan	-3.518	11.884	-.045	-.296	.769	-27.425	20.389
Kat_Umur	-5.896	10.195	-.074	-.578	.566	-26.406	14.614
Gangguan_Menstiasi	26.073	13.646	.254	1.911	.062	-1.380	53.525
Riwayat_Keluarga	-9.415	14.405	-.098	-.654	.517	-38.394	19.564
Dating	13.364	37.069	.045	.361	.720	-61.209	87.937
Dismenorea	13.597	15.938	.174	.853	.398	-18.466	45.660
Stadium_Endometriosis	-13.406	6.099	-.461	-2.198	.033	-25.676	-1.137
Kat_SiklusHaid	-7.349	13.777	-.069	-.533	.596	-35.065	20.367
Kat_Menarce	-14.027	11.668	-.173	-1.202	.235	-37.499	9.445
Obes	-5.444	23.763	-.031	-.229	.820	-53.248	42.361
Riwayat_KB	-3.019	13.533	-.037	-.223	.824	-30.244	24.205

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1							
(Constant)	-26.470	77.731		-.341	.735	-182.844	129.904
Endometriosis	51.245	22.826	.670	2.245	.030	5.324	97.165
Pekerjaan	-3.518	11.884	-.045	-.296	.769	-27.425	20.389
Kat_Umur	-5.896	10.195	-.074	-.578	.566	-26.406	14.614
Gangguan_Menstruasi	26.073	13.646	.254	1.911	.062	-1.380	53.525
Riwayat_Keluarga	-9.415	14.405	-.098	-.654	.517	-38.394	19.564
Dating	13.364	37.069	.045	.361	.720	-61.209	87.937
Dismenorea	13.597	15.938	.174	.853	.398	-18.466	45.660
Stadium_Endometriosis	-13.406	6.099	-.461	-2.198	.033	-25.676	-1.137
Kat_SiklusHaid	-7.349	13.777	-.069	-.533	.596	-35.065	20.367
Kat_Menarce	-14.027	11.668	-.173	-1.202	.235	-37.499	9.445
Obes	-5.444	23.763	-.031	-.229	.820	-53.248	42.361
Riwayat_KB	-3.019	13.533	-.037	-.223	.824	-30.244	24.205

a. Dependent Variable: MMP\_\_9

Residuals Statistics<sup>a</sup>

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	-15.9741	84.9760	19.4167	23.56344	60
Residual	-5.05057E1	75.56696	.00000	30.53025	60
Std. Predicted Value	-1.502	2.782	.000	1.000	60
Std. Residual	-1.476	2.209	.000	.893	60

a. Dependent Variable: MMP\_\_9

```
REGRESSION
/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT IGF_1
/METHOD=ENTER Endometriosis Pekerjaan Kat_Umur Gangguan_Menstiasi Riwayat_Keluarga Dating Dismenorea Stadium_Endometriosis Kat_
Sik
  lushaid Kat_Menarce Obes Riwayat_KB
/RESIDUALS DURBIN.
```

## Regression

Notes	
Output Created	22-Dec-2016 16:41:29
Comments	
Input	C:\Users\ACER\Dropbox\penelitan tesis\data spss tesis.sav
Data	
Active Dataset	DataSet1
Filter	<none>
Weight	<none>
Split File	<none>
N of Rows in Working Data File	60
Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
Missing Value Handling	Statistics are based on cases with no missing values for any variable used.
Cases Used	

Syntax	REGRESSION /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT IGF__1 /METHOD=ENTER Endometriosis Pekerjaan_Kat_Umur_Gangguan_Menstulasi Riwayat_Keluarga_Dating_Dismenorea Stadium_Endometriosis_Kat_SiklusHaid Kat_Menarce_Obes_Riwayat_KB /RESIDUALS DURBIN.			
Resources	Processor Time	00:00:00.125		
	Elapsed Time	00:00:00.068		
	Memory Required	6452 bytes		
	Additional Memory Required for Residual Plots	0 bytes		



[DataSet1] C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian tesis\data spss tesis.sav

Variables Entered/Removed<sup>b</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Riwayat_KB, Dating, Kat_Umur, Obes, Gangguan_Menstu asi, Kat_SiktusHaid, Pekerjaan, Kat_Menarce, Riwayat_Keluarga, <b>Stadium_Endometr</b> iosis, Dismenorea, Endometriosis <sup>a</sup>		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: IGF\_\_1

Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.436 <sup>a</sup>	.190	-.017	40.59142	2.155

a. Predictors: (Constant), Riwayat\_KB, Dating, Kat\_Umur, Obes, Gangguan\_Menstulasi, Kat\_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat\_Menarce, Riwayat\_Keluarga, Stadium\_Endometriosis, Dismenorea, Endometriosis

b. Dependent Variable: iGF\_\_1

ANOVA<sup>b</sup>

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	18174.837	12	1514.570	.919	.536 <sup>a</sup>
Residual	77440.163	47	1647.663		
Total	95615.000	59			

a. Predictors: (Constant), Riwayat\_KB, Dating, Kat\_Umur, Obes, Gangguan\_Menstulasi, Kat\_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat\_Menarce, Riwayat\_Keluarga, Stadium\_Endometriosis, Dismenorea, Endometriosis

b. Dependent Variable: iGF\_\_1

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Std. Error	Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B						Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	-74.428		92.240		-.807	.424	-259.991	111.135
Endometriosis	.125		27.087	.002	.005	.996	-54.367	54.617

Pekerjaan	5.093	14.102	.063	.361	.720	-23.276	33.463
Kat_Umur	-4.076	12.098	-.049	-.337	.738	-28.415	20.262
Gangguan_Menstulasi	3.458	16.193	.032	.214	.832	-29.118	36.035
Riwayat_Keluarga	-2.081	17.094	-.021	-.122	.904	-36.470	32.308
Dating	7.660	43.988	.025	.174	.862	-80.832	96.153
Dismenorea	7.134	18.913	.088	.377	.708	-30.914	45.182
Stadium_Endometriosis	5.785	7.237	.191	.799	.428	-8.775	20.345
Kat_SiklusHaid	27.095	16.349	.242	1.657	.104	-5.794	59.984
Kat_Menarce	11.436	13.846	.135	.826	.413	-16.418	39.289
Obes	-25.443	28.198	-.139	-.902	.371	-82.171	31.284
Riwayat_KB	5.755	16.059	.067	.358	.722	-26.551	38.061

a. Dependent Variable: IGF\_\_1

Residuals Statistics<sup>a</sup>

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	-17.7563	54.5889	21.5000	17.55130	60
Residual	-5.45889E1	90.66132	.00000	36.22906	60
Std. Predicted Value	-2.237	1.885	.000	1.000	60
Std. Residual	-1.345	2.234	.000	.893	60

a. Dependent Variable: IGF\_\_1

```

REGRESSION
/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT leptin
/METHOD=ENTER Endometriosis Pekerjaan Kat_Umur Gangguan_Menstruasi Riwayat_Keluarga Dating Dismenorea Stadium_Endometriosis Kat_
Sik
lusHaid Kat_Menarce Obes Riwayat_KB
/RESIDUALS DUREIN.

```

## Regression

Notes	
Output Created	22-Dec-2016 16:41:45
Comments	
Input	C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian tesis\data spss tesis.sav
Data	DataSet1
Active Dataset	<none>
Filter	<none>
Weight	<none>
Split File	
N of Rows in Working Data File	60
Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
Missing Value Handling	Statistics are based on cases with no missing values for any variable used.
Cases Used	

Syntax	REGRESSION /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT Leptin_ /METHOD=ENTER Endometriosis Pekerjaan Kat_Umur Gangguan_Menstulasi Riwayat_Keluarga Dating Dismenorea Stadium_Endometriosis Kat_SiklusHaid Kat_Menarce Obes Riwayat_KB /RESIDUALS DURBIN.			
Resources	Processor Time	00:00:00.079		
	Elapsed Time	00:00:00.063		
	Memory Required	6452 bytes		
	Additional Memory Required for Residual Plots	0 bytes		

[DataSet1] C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian tesis\data spss tesis.sav

Variables Entered/Removed<sup>b</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Riwayat_KB, Dating, Kat_Umur, Obes, Gangguan_Menstruasi, Kat_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat_Menarche, Riwayat_Keluarga, <b>Stadium_Endometriosis</b> , Dismenorea, Endometriosis <sup>a</sup>		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: Leptin\_

Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.533 <sup>a</sup>	.284	.101	38.55808	1.613

a. Predictors: (Constant), Riwayat\_KB, Dating, Kat\_Umur, Obes, Gangguan\_Menstulasi, Kat\_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat\_Menarce, Riwayat\_Keluarga, Stadium\_Endometriosis, Dismenorea, Endometriosis

b. Dependent Variable: Leptin\_

ANOVA<sup>b</sup>

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	27742.233	12	2311.853	1.555	.139 <sup>a</sup>
Residual	69876.101	47	1486.726		
Total	97618.333	59			

a. Predictors: (Constant), Riwayat\_KB, Dating, Kat\_Umur, Obes, Gangguan\_Menstulasi, Kat\_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat\_Menarce, Riwayat\_Keluarga, Stadium\_Endometriosis, Dismenorea, Endometriosis

b. Dependent Variable: Leptin\_

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	-41.395	87.619		-.472	.639	-217.662	134.872
Endometriosis	33.752	25.730	.418	1.312	.196	-18.010	85.514
Pekerjaan	2.129	13.395	.026	.159	.874	-24.820	29.077
Kat_Umur	-2.853	11.492	-.034	-.248	.805	-25.971	20.266
Gangguan_Menstruasi	2.643	15.382	.024	.172	.864	-28.302	33.587
Riwayat_Keluarga	15.630	16.238	.155	.963	.341	-17.036	48.296
Dating	12.331	41.785	.039	.295	.769	-71.729	96.391
Dismenorea	-42.500	17.965	-.516	-2.366	.022	-78.641	-6.358
Stadium_Endometriosis	7.666	6.875	.250	1.115	.270	-6.164	21.497
Kat_SiklusHaid	-1.861	15.530	-.016	-.120	.905	-33.103	29.381
Kat_Menarce	-.242	13.152	-.003	-.018	.985	-26.701	26.216
Obes	8.668	26.786	.047	.324	.748	-45.218	62.554
Riwayat_KB	-9.418	15.254	-.109	-.617	.540	-40.106	21.270

a. Dependent Variable: Leptin\_



Residuals Statistics<sup>a</sup>

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	-19.8249	80.4944	21.1667	21.68426	60
Residual	-5.83200E1	87.66919	.00000	34.41425	60
Std. Predicted Value	-1.890	2.736	.000	1.000	60
Std. Residual	-1.513	2.274	.000	.893	60

a. Dependent Variable: Leptin\_

```

REGRESSION
/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT TGF_B
/METHOD=ENTER Endometriosis Pekerjajaan Kat_Umur Gangguan_Menstiasi Riwayat_Keluarga Dating Dismenorea Stadium_Endometriosis Kat_
Sik
    lushaid Kat_Menarce Obes Riwayat_KB
/RESIDUALS DURBIN.

```

## Regression

Notes	
Output Created	22-Dec-2016 16:41:56
Comments	
Input	
Data	C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian
Active Dataset	tesis\data spss tesis.sav
Filter	DataSet1
Weight	<none>
	<none>

Split File	<none>	60
N of Rows in Working Data File		
Missing Value Handling	User-defined missing values are treated as missing.	
Definition of Missing		
Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any variable used.	
Syntax	REGRESSION /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS CI R ANOVA /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT TGF_B /METHOD=ENTER Endometriosis Pekerjaan Kat_Umur Gangguan_Menstiasi Riwayat_Keluarga Dating Dismenorea Stadium_Endometriosis Kat_SiklusHaid Kat_Menarce Obes Riwayat_KB /RESIDUALS DURBIN.	
Resources		
Processor Time		00:00:00.078
Elapsed Time		00:00:00.069
Memory Required		6452 bytes
Additional Memory Required for Residual Plots		0 bytes

[DataSet1] C:\Users\ACER\Dropbox\penelitian tesis\data spss.thesis.sav

Variables Entered/Removed<sup>b</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Riwayat_KB, Dating, Kat_Umur, Obes, Gangguan_Menstu asi, Kat_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat_Menarce, Riwayat_Keluarga, Stadium_Endometr iosis, Dismenorea, Endometriosis <sup>a</sup>		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: TGF\_B

Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.503 <sup>a</sup>	.253	.062	46.40951	1.680

a. Predictors: (Constant), Riwayat\_KB, Dating, Kat\_Umur, Obes, Gangguan\_Menstulasi, Kat\_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat\_Menarce, Riwayat\_Keluarga, Stadium\_Endometriosis, Dismenorea, Endometriosis

b. Dependent Variable: TGF\_B

ANOVA<sup>b</sup>

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	34224.162	12	2852.014	1.324	.237 <sup>a</sup>
Residual	101230.588	47	2153.842		
Total	135454.750	59			

a. Predictors: (Constant), Riwayat\_KB, Dating, Kat\_Umur, Obes, Gangguan\_Menstulasi, Kat\_SiklusHaid, Pekerjaan, Kat\_Menarce, Riwayat\_Keluarga, Stadium\_Endometriosis, Dismenorea, Endometriosis

b. Dependent Variable: TGF\_B

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Std. Error	Standardized Coefficients		t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B			Beta				Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	160.185		105.461			1.519	.135	-51.975	372.345
Endometriosis	-14.404		30.969	-.152		-.465	.644	-76.706	47.898
Pekerjaan	-14.754		16.123	-.152		-.915	.365	-47.190	17.681

Kat_Umur	-3,165	13,832	-.032	-.229	.820	-30,992	24,661
Gangguan_Menstiasi	10,698	18,514	.084	.578	.566	-26,548	47,943
Riwayat_Keluarga	19,095	19,544	.161	.977	.334	-20,222	58,413
Dating	-27,482	50,293	-.074	-.546	.587	-128,659	73,694
Dismenorea	12,960	21,624	.134	.599	.552	-30,541	56,461
Stadium_Endometriosis	-11,072	8,275	-.306	-1,338	.187	-27,719	5,575
Kat_SiklusHaid	.053	18,692	.000	.003	.998	-37,550	37,657
Kat_Menarce	-.484	15,830	-.005	-.031	.976	-32,330	31,362
Obes	-43,175	32,240	-.198	-1,339	.187	-108,033	21,684
Riwayat_KB	5,426	18,361	.053	.296	.769	-31,511	42,363

a. Dependent Variable: TGF\_B

Residuals Statistics<sup>a</sup>

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	-4,5786	101,8261	56,9683	24,08465	60
Residual	-7,63589E1	68,99038	.00000	41,42189	60
Std. Predicted Value	-2,555	1,863	.000	1,000	60
Std. Residual	-1,645	1,487	.000	.893	60

a. Dependent Variable: TGF\_B

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
IGF__1	60	100,0%	0	.0%	60	100,0%

## Descriptives

				Statistic	Std. Error
IGF__1	Mean			21,5000	5,19710
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		11,1006	
		Upper Bound		31,8994	
	5% Trimmed Mean			18,3333	
	Median			.0000	
	Variance			1,621E3	
	Std. Deviation			4,02566E1	
	Minimum			.00	
	Maximum			100,00	
	Range			100,00	
	Interquartile Range			11,25	
	Skewness			1,446	,309
	Kurtosis			,170	,608

## Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IGF__1	,453	60	,000	,534	60	,000

a. Lilliefors Significance Correction

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok		N	Mean Rank	Sum of Ranks
IGF__1	Kontrol	30	26,70	801,00
	Endometriosis	30	34,30	1029,00
	Total	60		

Test Statistics<sup>a</sup>

	IGF__1
Mann-Whitney U	336,000
Wilcoxon W	801,000
Z	-2,232
Asymp. Sig. (2-tailed)	,026

a. Grouping Variable: Kelompok

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
MMP__9	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error
MMP__9	Mean	19,4167	4,97884
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	9,4540	
	Upper Bound	29,3793	
	5% Trimmed Mean	16,0185	
	Median	,0000	
	Variance	1,487E3	
	Std. Deviation	3,85659E1	
	Minimum	,00	

Maximum	100,00	
Range	100,00	
Interquartile Range	,00	
Skewness	1,573	,309
Kurtosis	,577	,608

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
MMP__9	,476	60	,000	,515	60	,000

a. Lilliefors Significance Correction

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
MMP__9	Kontrol	30	25.63	769,00
	Endometriosis	30	35.37	1061,00
	Total	60		

Test Statistics<sup>a</sup>

	MMP__9
Mann-Whitney U	304,000
Wilcoxon W	769,000
Z	-3,005
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003

a. Grouping Variable: Kelompok



### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
TGF_B	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

### Descriptives

			Statistic	Std. Error
TGF_B	Mean		56.9683	6.18579
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	44.5906	
		Upper Bound	69.3461	
	5% Trimmed Mean		57.7426	
	Median		1.0000E2	
	Variance		2.296E3	
	Std. Deviation		4.79150E1	
	Minimum		.00	
	Maximum		100.00	
	Range		100.00	
	Interquartile Range		100.00	
	Skewness		-.265	.309
	Kurtosis		-1.925	.608

### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TGF_B	.349	60	.000	.678	60	.000

a. Lilliefors Significance Correction

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks				
Kelompok		N	Mean Rank	Sum of Ranks
TGF	Kontrol	30	34.50	1035.00
	Endometriosis	30	26.50	795.00
	Total	60		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	TGF
Mann-Whitney U	330.000
Wilcoxon W	795.000
Z	-2.235
Asymp. Sig. (2-tailed)	.025

a. Grouping Variable: Kelompok

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Leptin_	60	100.0%	0	.0%	60	100.0%

### Descriptives

			Statistic	Std. Error
Leptin_	Mean		21,1667	5.25127
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10,6589	
		Upper Bound	31.6744	
	5% Trimmed Mean		17.9630	
	Median		.0000	
	Variance		1.655E3	
	Std. Deviation		4.06761E1	
	Minimum		.00	
	Maximum		100.00	
	Range		100.00	
	Interquartile Range		.00	
	Skewness		1.426	.309
	Kurtosis		.054	.608

### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Leptin_	,482	60	,000	,515	60	,000

a. Lilliefors Significance Correction

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

Kelompok		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Leptin	Kontrol	30	26,00	780,00
	Endometriosis	30	35,00	1050,00
	Total	60		

#### Test Statistics<sup>a</sup>

	Leptin
Mann-Whitney U	315,000
Wilcoxon W	780,000
Z	-2,797
Asymp. Sig. (2-tailed)	,005

a. Grouping Variable: Kelompok